

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE DIJON

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

PAR

Paul de COINTET

Licencié ès Sciences, Ingénieur E.N.S.C.T.

PREMIÈRE THÈSE

Contribution à l'étude de dérivés imidazoliques

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

soutenues le Septembre 1966, devant la Commission d'Examen

Jury	{	MM. J. DECOMBE	{	Président
		J. LE LOUS		Examineurs
		J. TIROUFLET		
		P. FOURNARI		

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE DIJON

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

PAR

Paul de COINTET

Licencié ès Sciences, Ingénieur E.N.S.C.T.

PREMIÈRE THÈSE

Contribution à l'étude de dérivés imidazoliques

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

soutenues le Septembre 1966, devant la Commission d'Examen

Jury	{	MM. J. DECOMBE	{	<i>Président</i>
		J. LE LOUS		<i>Examineurs</i>
		J. TIROUFLET		
		P. FOURNARI		



Doyen

R. CIRY

Assesseur

J. BOUCHARD

Professeur Honoraire

M. R. DENIS

Professeurs

F. LAGRANGE

J. DECOMBE

B. d'ORGEVAL-DUBOUCHET

C. ARNAL

R. HUSSON

J. TIROUFLET

L. MARIOT

J. ARBAULT

P. BARRET

B. CLEMENT

C. BARON

C. NOIROT

P. HENRY

R. AMIOT

P. RAT

P. VERNIER

J. CHAUDONNERET

F. BUGNON

J.P. MANGIN

Mme G. WATELLE

P. PIGEAUD

P. FOURNARI

J. MORET-BAILLY

H. TINTANT

Maîtres de Conférences

P. CACHON

L. GODEFROY

A. HANEN

M. GUYOT

Mme G. GODEFROY

M. TOPENTCHAROF



Digitized by the Internet Archive
in 2026

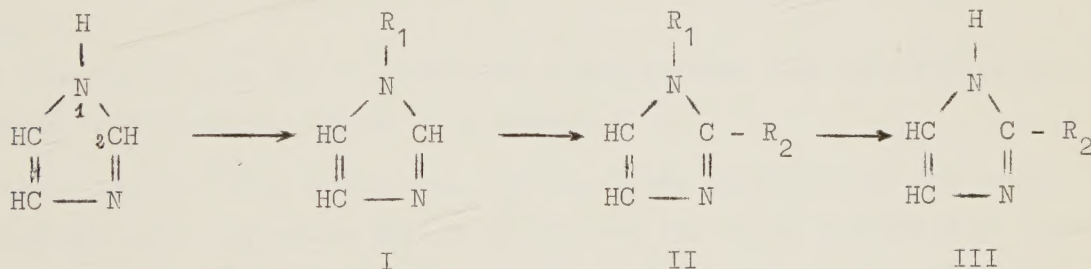
https://archive.org/details/IA41548204_0001

INTRODUCTION

Parmi les hétérocycles pentagonaux, l'imidazole est certainement l'un des plus importants en raison de la présence d'un noyau imidazolique dans certains composés naturels d'intérêt biologique considérable (histamine, histidine, bases puriques) et cet intérêt explique le nombre et la variété des recherches consacrées à la série imidazolique.

Les travaux entrepris dans ce domaine ont mis en évidence le caractère aromatique partiel de l'imidazole : s'il se nitre aisément, il ne donne pas les réactions habituelles du type FRIEDEL-CRAFTS. L'introduction de groupements tels que CHO et COCH₃ ne s'effectue donc généralement pas à partir de l'imidazole lui-même. Toutefois les réactions de substitution électrophile, lorsqu'elles ont lieu, affectent essentiellement les sommets 4 et 5.

On a cependant réussi à introduire quelques groupements fonctionnels en position 2, la méthode utilisée pouvant être schématisée par* :



Ces dérivés étaient à priori dignes d'intérêt : en effet des études antérieures - dont certaines ont été effectuées au laboratoire même -

* Dans cet exposé, nous utiliserons les notations suivantes :

R₁ : substituant en 1 ; R₂ : substituant en 2 ;

I_m : radical imidazolyl-1.

ont montré que les réactivités des isostères α -pyrroliques et α -pyridiniques sont souvent fort différentes entre elles et différentes également de celle des composés benzéniques correspondants. Dans le cas d'imidazoles substitués en 2, le groupement fonctionnel est à la fois en α d'un azote pyrrolique et en α d'un azote pyridinique. On peut donc se demander si ces dérivés se comporteront, par compensation mutuelle, comme des dérivés benzéniques ou, au contraire, si l'effet de l'un des deux atomes d'azote l'emportera nettement sur l'autre.

En outre, si l'on avait déjà noté l'intérêt biochimique de certains dérivés 4 (ou 5) de l'imidazole, on a récemment synthétisé le nitro-2 imidazole qui manifeste des propriétés bactériostatiques particulièrement marquées.

Il nous a donc semblé intéressant de tenter la synthèse de composés des types I, II et III aux fins d'étudier leur comportement chimique et pharmacodynamique.

D'autre part les données relatives aux caractéristiques physico-chimiques des dérivés I, II, III étaient très restreintes. Nous avons cherché à compléter nos connaissances dans ce domaine.

Notre travail sera donc divisé en deux grandes parties.

La première sera relative à la synthèse et comprendra deux chapitres :

- le premier portera sur la recherche d'une méthode générale d'obtention des dérivés N-substitués de l'imidazole ;
- dans le second, nous étudierons les résultats obtenus dans nos essais de préparation de nouvelles séries de dérivés 1,2 et de dérivés 2 de l'imidazole.

La seconde partie sera consacrée à une étude physicochimique des composés synthétisés et traitera d'une part de leur comportement spectroscopique dans l'infra-rouge et d'autre part de l'activité polarographique des produits électroréductibles.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique Générale de la Faculté des Sciences de Dijon.

Monsieur le Professeur TIROUFLET, qui a bien voulu m'y accueillir, voudra bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie vivement Monsieur DECOMBE, Professeur à la Faculté des Sciences de Dijon, d'avoir bien voulu présider mon jury de thèse et je suis sincèrement reconnaissant à Monsieur LELOUS, Président Directeur Général des Laboratoires FOURNIER, d'avoir bien voulu me faire l'honneur d'en être membre.

A Monsieur FOURNARI, qui n'a cessé de me guider dans mes recherches avec une constante sollicitude, je tiens à exprimer ici ma profonde gratitude.

Je remercie également les membres du Laboratoire de Chimie Organique Générale, et en particulier Monsieur LAVIRON, pour leur aide amicale.

Ce travail a pu être mené à bien grâce à l'allocation dont les Laboratoires FOURNIER m'ont fait bénéficier. Que ces Laboratoires veuillent bien trouver ici l'expression de ma gratitude.

CHAPITRE I

SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS N-SUBSTITUÉS DE L'IMIDAZOLE

I - INTRODUCTION

Au début de notre travail, certains dérivés 1 de l'imidazole étaient connus mais ils avaient été synthétisés par différents auteurs, chacun d'eux utilisant une réaction particulière qui conduisait à un petit nombre de composés.

Nous avons alors recherché si l'une d'elles avait une portée générale.

Il nous a semblé tout d'abord intéressant d'étudier la méthode qui passe par l'intermédiaire du bromure d'imidazolyl-magnésium synthétisé pour la première fois par ODDO (1) (action du bromure d'éthyl-magnésium sur l'imidazole). JOHN (2) a montré que le groupement $-MgBr$ restait fixé sur l'azote pyrrolique et ne migrerait pas, comme dans le cas du pyrrole, sur un carbone α .

Mais ce magnésien ne possède pas une réactivité comparable à celle des dérivés de GRIGNARD habituels. En effet, si le bromure d'imidazolyl-magnésium réagit bien sur le chloroformiate d'éthyle (comme l'ont indiqué ODDO et JOHN), nous n'avons observé aucune réaction avec les nombreux esters, aldéhydes, cétones et dérivés halogénés que nous avons mis en oeuvre. De plus, ce magnésien ne s'hydrolyse pas et il est insoluble dans l'éther : il se comporte donc comme un véritable sel tout à fait analogue à l'imidazolate d'argent.

Aisément accessible par action de $AgNO_3$ sur l'imidazole, l'imidazolate d'argent ne réagit en effet que sur un petit nombre de dérivés halogénés et ne s'hydrolyse pas.

Par analogie avec ce que l'on observe en série pyrrolique, nous avons alors pensé à utiliser, comme intermédiaire, l'imidazolate de potassium. Dans la littérature, ce composé n'est cité qu'une fois et "semble" avoir été obtenu uniquement en solution dans l'ammoniac liquide (3). Mais, à notre connaissance, l'imidazolate de potassium n'a jamais été employé pour la synthèse de dérivés N-substitués de l'imidazole.

Nous avons préparé le dérivé potassique de l'imidazole par une méthode n'utilisant pas l'ammoniac, susceptible de réagir lui-même avec les dérivés halogénés que nous pensions employer. L'imidazolate de potassium permet d'accéder à de nombreux dérivés N-substitués de l'imidazole.

Au cours de cette étude nous avons recherché l'influence de divers paramètres (nature de l'halogène et du radical porteur de l'halogène, température, solvant) sur le rendement de la réaction.

D'autre part, nous avons déjà indiqué l'intérêt du nitro-2 imidazole. Des études parallèles ont mis en évidence l'activité des autres dérivés nitrés (en 4 et 5). Il était donc intéressant de tenter la synthèse du dernier dérivé nitré possible : le nitro-1 imidazole. Bien que dans ce cas nos essais n'aient pas été effectués par l'intermédiaire de l'imidazolate de potassium, nous indiquerons dans ce chapitre nos recherches dans ce domaine.

II - REACTIVITE DES HALOGENURES ALIPHATIQUES ET ARLALIPHATIQUES.

1/ Influence de l'halogène.

Nous avons étudié, dans des conditions expérimentales identiques, la réactivité sur l'imidazolate de potassium de divers halogénures d'alcoyle, et les rendements des réactions sont indiqués dans les colonnes a et b du tableau I.

L'examen de ce tableau montre que les chlorures ne réagissent pas, que les bromures sont assez réactifs, que les iodures donnent les meilleurs rendements.

Les halogènes se classent donc dans l'ordre habituel de réactivité croissante :



TABLEAU I : Pourcentage du rendement, en dérivé N-substitué de l'imidazole, avec un réactif du type : $\text{C}_n \text{H}_{2n+1} \text{X}$.

$\text{R}_1 \backslash \text{X}$	Cl		Br		I	
	a	b	a	b	a	b
méthyl					70	
n-butyl	0		70		70	
isobutyl			0	35		
isopropyl			2	18		
sec. butyl	0	0	0	30	32	48
t. butyl	0	0	0	5	0	5

a : réaction effectuée au reflux du solvant.

b : réaction effectuée en tube scellé.

2/ Influence du radical.

Pour R_1 aliphatique et $\text{X} = \text{Br}$ (colonne a du tableau I), on remarque :

- que seul le bromure de n-butyle réagit aisément ;
- que le bromure d'isopropyle possède une réactivité très faible ;
- que les autres bromures sont totalement inactifs (on les retrouve inaltérés à la fin de l'expérience).

Par conséquent, la réactivité d'un même halogène décroît lorsqu'il est successivement porté par un carbone primaire, secondaire, tertiaire,

c'est-à-dire lorsque l'encombrement stérique augmente (cette séquence est celle observée pour des réactions du type S_{N_2}).

La réaction peut se traduire globalement par :



Lorsqu'on opère en milieu polaire (oxyde de butyle, Bu_2O , par exemple), on peut admettre que l'imidazolate de potassium est partiellement ionisé.

Si l'on fait abstraction de tout effet de contrainte stérique, la réaction conduit d'autant plus aisément au dérivé recherché que l'halogène est plus mobile : c'est ce qui explique que nous n'ayons pu obtenir le phényl-1 imidazole, et ce, quelles que soient les modalités expérimentales que nous avons utilisées, et qu'en revanche le benzyl-1 imidazole puisse être préparé avec un excellent rendement.

Mais les dérivés o. p. nitrés du chlorure de benzyle ne réagissent pas, au moins au reflux du solvant. Ce résultat peut s'interpréter par l'effet attracteur du groupe $-\text{NO}_2$ qui défavorise la rupture $\text{C} - \text{Cl}$.

3/ Réactivité comparée des mono, di et tri halogénures.

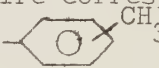
Nous avons étudié différents chlorures du type : $\psi_x \text{C}_6\text{H}_y \text{Cl}_z$ et nos résultats sont résumés dans le tableau II.

On voit que les dérivés monohalogénés sont nettement plus réactifs que les dérivés polyhalogénés. Pour ces derniers, la présence de plusieurs groupements C_6H_5 augmente la réactivité.

Une augmentation de la température paraît donc favoriser la réaction, mais le domaine de température pour lequel on obtient des résultats satisfaisants est assez restreint.

- Solvant : L'influence du solvant est très complexe et nous l'examinerons dans le cas où le réactif est l' α - chlorodiphényl méthane $(C_6H_5)_2CH Cl$.

. En opérant dans l'oxyde de butyle, la réaction est "normale" et conduit à l'imidazolyl-1 diphényl méthane $Im CH (C_6H_5)_2$;

. En utilisant le mélange commercial de xylènes, comme solvant, on obtient uniquement un composé dont l'analyse et la masse molaire correspondent à celles du diphényl 1,1 tolyl-2 éthane : $(C_6H_5)_2 CH-CH_2-$  CH_3

Nous pensons que ce résultat peut s'expliquer de la façon suivante :

dans un premier stade, l'imidazolate de potassium réagirait avec le xylène selon :



l'organopotassique formé réagirait ensuite sur l'halogénure selon :



- En opérant dans le paraxylène, on obtient un produit de polymérisation ne contenant que du carbone et de l'hydrogène.

En utilisant le xylène comme solvant on observe du reste fréquemment la formation de polymères lorsqu'on met en oeuvre un halogénure qui conduit, dans un autre solvant, au composé imidazolique recherché. Cette formation de polymères se produit également même lorsque le dérivé halogéné (chloroforme par exemple) ne réagit pas sur l'imidazolate de po-

tassium dans un solvant (tel que l'oxyde de butyle) qui ne participe pas à la réaction "parasite".

Dans la plupart des réactions nous avons employé le benzène comme solvant, car nous n'avons jamais observé alors la formation de carbures d'hydrogène.

Lorsqu'avec le benzène les rendements étaient faibles ou nuls, et pour opérer à température plus élevée, nous avons utilisé l'oxyde de butyle. Mais dans ce milieu, l'imidazolate de potassium se forme plus difficilement. De plus sous pression normale et vers 120° - 140° , on observe souvent une décomposition partielle des réactifs halogénés. Nous avons alors généralement préféré synthétiser l'imidazolate de potassium en suspension dans le benzène et effectuer ensuite la réaction en tube scellé.

III - REACTIVITE D'AUTRES GROUPEES PORTEURS D'UN HALOGENE.

Afin d'étudier la généralité de notre méthode de préparation de dérivés N-substitués de l'imidazole, nous avons essayé de fixer en position 1 d'autres groupements que des restes aliphatiques ou arylaliphatiques.

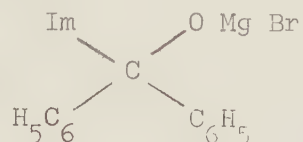
Nous avons ainsi mis en oeuvre des chlorures d'acides carboxyliques ou sulfoniques et obtenu les N-dérivés correspondants. Ces composés sont facilement hydrolysables et redonnent les sels d'imidazolium correspondants.

Nous avons également étudié l'action d'esters d'acides halogénés du type $\text{Cl}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ et synthétisé les dérivés de l'imidazole correspondant à $n = 0$, $n = 1$, $n = 2$.

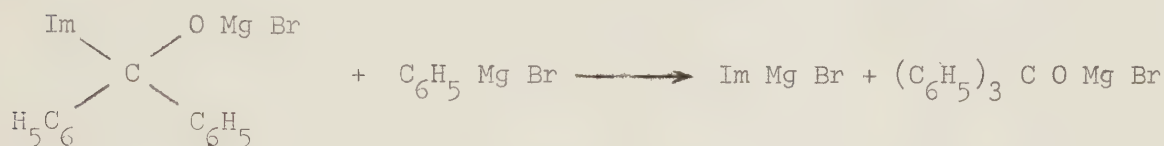
Le N-éthoxy-carbonyl-imidazole ($n = 0$) est instable à la chaleur et s'hydrolyse aisément à l'air : parmi les produits de décomposition nous avons identifié l'imidazole et son dérivé N-éthyl. Ces observations sont en bon accord avec celles de JOHN (2).

Nous avons tenté de passer à l'hydroxyméthyl-1 imidazole par réduction de la fonction ester par AlLiH_4 . On obtient de l'imidazole : il y a donc rupture N - C.

Par action d'un organomagnésien sur ce N-éthoxycarbonyl, on pouvait espérer obtenir un alcool tertiaire. Si l'on fait agir le bromure de phényl-magnésium, il se forme du triphénylcarbinol. Ce résultat peut s'interpréter en admettant qu'après action de 2 molécules de magnésien sur 1 molécule d'éthoxycarbonyl-1 imidazole, le produit formé :



réagit avec une 3ème molécule de magnésien selon :



L'hydrolyse de ce dernier composé conduit au triphénylcarbinol.

Les homologues supérieurs de l'éthoxycarbonyl-1 imidazole sont également instables et facilement hydrolysables.

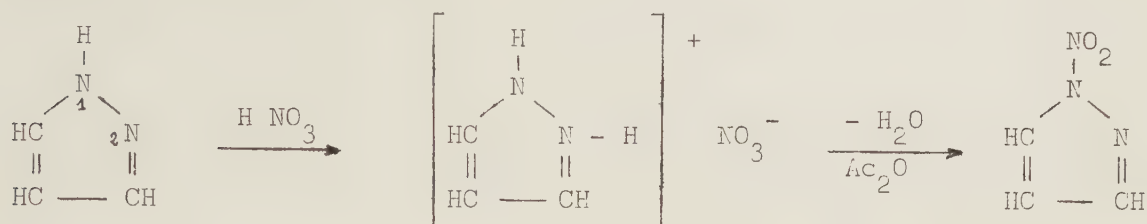
Nous avons aussi tenté de synthétiser le N-éthylthiocarbonyl imidazole, mais ce dérivé est très instable et nous n'avons même pas réussi en raison de sa décomposition partielle, à le caractériser par son picrate.



En conclusion, la méthode que nous avons mise au point pour synthétiser des dérivés N-substitués de l'imidazole, nous semble, d'une part, d'une mise en oeuvre facile et, d'autre part, d'une assez grande généralité ; un choix convenable du solvant et des autres conditions expérimentales permettant d'obtenir le produit recherché avec un rendement satisfaisant.

IV - ESSAIS D'OBTENTION DU N-NITRO IMIDAZOLE.

Dans la série du pyrazole on peut obtenir le nitro-1 pyrazole par la suite de réactions :



Par analogie, on pouvait espérer synthétiser le nitro-1 imidazole par déshydratation du nitrate d'imidazolium aisément accessible. Dans l'étude de la déshydratation nous avons constaté que :

- si la température demeure inférieure à 5°, le nitrate est inaltéré ;
- si la température reste voisine de 10°, il se forme environ 2 % de nitro-4 (-5) imidazole ;
- si la température est plus élevée, la quantité de C-nitro obtenu augmente.

Il était possible que le nitro-1 imidazole se soit formé dans un premier temps et que, par catalyse acide, le groupement nitro ait migré de l'azote pyrrolique sur le carbone en α . Ce résultat a d'ailleurs déjà été observé pour certaines nitramines benzéniques qui donnent lieu à la transformation suivante :



Nous avons alors essayé de fixer un groupement NO_2 en utilisant des imidazoles dont les positions 2, 4 et 5 étaient bloquées. Nous n'avons pas réussi dans nos diverses tentatives, mais nous avons obtenu des produits dont la structure s'est révélée intéressante.

Nous avons mis en oeuvre le tribromo-2,4,5 imidazole et le méthyl-2 dibromo-4,5 imidazole.

En formant d'abord, dans l'acide acétique, le nitrate de tribromo-2,4,5 imidazolium, puis en le traitant à froid in situ par l'anhydride acétique, on obtient un composé dont le point de fusion et le spectre I.R. sont identiques à ceux du nitro-4 (-5) dibromo-2,5 (-2,4) imidazole que nous avons synthétisé par bromation directe du nitro-4 (-5) imidazole. Ce remplacement d'un atome de brome par un groupement nitro a d'ailleurs été récemment signalé par KOCHERGIN au cours de la synthèse du méthyl-1 nitro-4 bromo-5 imidazole à partir du méthyl-1 dibromo-4,5 imidazole (4).

Si l'on déshydrate à chaud le nitrate de tribromo-2,4,5 imidazolium, on obtient alors l'acide parabanique, comme l'indiquent l'analyse et le spectre I.R.. Dans ce dernier cas, il y a donc eu oxydation.

A partir du méthyl-2 dibromo-4,5 imidazole, et en opérant comme précédemment à chaud, on obtient aussi un produit d'oxydation (P) de formule brute : $C_4H_3O_3N_2Br_3$.

Le spectre I.R. de ce composé révèle l'existence de deux bandes intenses dans la région des vibrations de valence $\vee C=O$ et l'existence d'une bande de vibration de valence $\vee N-H$.

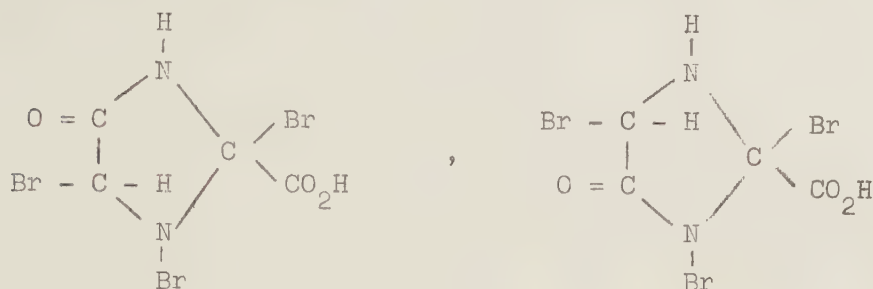
On peut raisonnablement en conclure que la molécule (P) possède un groupement carbonyle, une fonction amine secondaire et probablement une fonction acide carboxylique.

Un dosage par la soude montre qu'une mole de soude est neutralisée par une mole de substance (P.M. théorique : 367 g ; P. M. expérimental : 357 g).

Un dosage potentiométrique par $AgNO_3$ ne révèle pas la présence d'ion Br^- , la molécule n'est donc pas sous la forme de "bromhydrate".

Le produit (P) s'hydrolyse par action de la soude normale à 50°. Un dosage potentiométrique par $AgNO_3$ montre que le composé formé par hydrolyse libère un ion-g. Br^- par mole de substance. Un atome de brome est donc facilement hydrolysable ; il est sans doute lié à un atome d'azote.

Des résultats précédents on peut déduire que le produit (P) possède vraisemblablement l'une des deux structures suivantes :



V - PARTIE EXPERIMENTALE.

1/ Synthèse de dérivés -1 de l'imidazole.

a) Synthèse de l'imidazolate de potassium. Dans un ballon de 500 cm³, muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux surmonté d'une colonne garnie de desséchant (CaCl₂), on verse 150 cm³ de solvant (benzène, toluène, xylène anhydrides ou oxyde de butyle déperoxydé), puis on ajoute 0,1 atome.g de potassium.

On chauffe le solvant jusqu'à fusion du potassium qu'on disperse alors en fines gouttes par une agitation très vigoureuse.

Tout en maintenant l'agitation, on ajoute ensuite par petites fractions 0,11 mole d'imidazole. Le solvant est maintenu à reflux doux par un léger chauffage pendant toute cette addition qui nécessite environ 90 minutes. On continue le chauffage et l'agitation jusqu'à disparition totale du potassium. (90 minutes).

L'imidazolate de potassium se présente sous la forme d'une poudre blanche qui s'hydrolyse très rapidement à l'air.

b) Action des réactifs halogénés sur l'imidazolate de potassium.

- Méthode à reflux du solvant (méthode a). L'imidazolate est traité in situ en suspension dans le solvant convenable. Par une ampoule à brome on ajoute goutte à goutte 0,1 mole de dérivé monohalogéné en solution dans le même solvant ; cette addition est effectuée sous agitation, soit à froid, soit à reflux du solvant. On termine la réaction en chauffant et en maintenant l'agitation pendant 1 à 10 heures suivant le réactif. Il se forme peu à peu un halogénure de potassium et on observe un changement dans l'aspect du milieu réactionnel.

Après réaction, on filtre sous vide et on lave le précipité par 100 cm³ de chloroforme. Lorsque le dérivé imidazolique formé n'est pas rapidement hydrolysable, le filtrat est lavé par 100 cm³ d'eau pour éliminer l'imidazole en excès. La solution organique est alors séchée sur MgSO₄, décolorée, puis concentrée sous vide.

Lorsque le dérivé imidazolique est solide, il précipite habituellement avant une évaporation complète du solvant.

Pour les dérivés liquides, on évapore totalement le solvant et on distille sous pression réduite. Ces dérivés liquides sont transformés en picrates que l'on obtient très facilement par action directe de l'acide picrique sur la base libre en solution alcoolique ou hydroalcoolique. Les picrates sont recristallisés dans un mélange alcool - eau.

- Méthode utilisant un tube scellé (méthode b). L'imidazolate de potassium est filtré sous vide et lavé par 100 cm³ de benzène anhydre sous atmosphère d'azote, l'imidazolate demeurant toujours protégé par une fine épaisseur de benzène. La suspension d'imidazolate de potassium dans le benzène est ensuite versée dans un tube dans lequel on a introduit au préalable le réactif halogéné en quantité stoechiométrique par rapport au potassium mis en oeuvre.

Le tube est scellé puis chauffé habituellement pendant 10 heures à 120°.

Après réaction, on procède comme il a été indiqué dans la méthode précédente.

c) Caractéristiques des dérivés obtenus. Le tableau III rassemble différents dérivés N-substitués caractérisés par leur picrate et le tableau IV donne les caractéristiques des dérivés isolés sous forme de base libre.

Dans ces deux tableaux θ_1 et θ_2 représentent respectivement la température d'addition du réactif halogéné et celle à laquelle on termine la réaction. Les rendements sont calculés pour la base libre par rapport à la quantité de potassium mis en oeuvre.

Dans le tableau V nous avons fait figurer les analyses des composés nouveaux ainsi que celles des produits déjà connus mais dont le point de fusion était nettement différent de celui que nous avons observé.

2/ Synthèses ne conduisant pas à des dérivés N-substitués de l'imidazole.

a) Obtention de carbures d'hydrogène. Les conditions expérimentales sont analogues à celles utilisées pour l'obtention des dérivés arylaliphatiques de l'imidazole (méthode a). D'une façon générale, nous n'avons pas effectué des analyses quantitatives sur les carbures d'hydrogène plus ou moins polymérisés. Nous avons simplement vérifié qualitativement l'absence d'azote. De plus aucun des spectres I.R. des produits obtenus ne présente les bandes des vibrations de valence ν C - H imidazoliques situées vers 3120 cm^{-1} .

Nous avons uniquement tenté de déterminer la structure du carbure obtenu dans le cas où le réactif est l' α -chlorodiphényl méthane, le solvant étant le xylène.

Les caractéristiques de ce carbure, le diphényl-1,1 tolyl-2 éthane, sont :

Eb_{14} : 195°

F : $69 - 70^\circ$ (après recristallisation dans un mélange alcool-eau)

TABLEAU III

R ₁	X	méthode	solvant	θ_1 °C	θ_2 °C	temps (h)	Eb °C mmHg	Rdt %	Picrates	
									F °C	F Litt. °C
méthyl ¹	I	a	benzène	25	40	1	88/13	70	158	158 (5.15)
n-butyl	Br	a	benzène	reflux	reflux	10	120/20	70	78	79,5 (6)
isobutyl	Br	b	benzène		120	10	106/15	35	110	
isopropyl ²	Br	b	benzène		120	10		18	135	
sec. butyl	Br	b	benzène		120	10	104/14	30	98	
t-butyl ³	Br	b	benzène		120	10		5	150	
-CH ₂ -O-CH ₃	Cl	a	Bu ₂ O	25	100	2	111/19	65	150	152 (7)
-CO ₂ C ₂ H ₅	Cl	a	xylène	reflux	reflux	4	99/17	50	124	125 (2)
-CH ₂ -CO ₂ C ₂ H ₅ ³	Cl	a	benzène	reflux	reflux	4	160/17	50	124	124 (8)
-(CH ₂) ₂ -CO ₂ C ₂ H ₅ ⁴	Cl	a	benzène	reflux	reflux	4		70	102	

1 : on fait réagir un léger excès d'iode de méthyle par rapport au potassium mis en oeuvre.

2 : les quantités de produits obtenues étaient trop faibles pour effectuer une rectification.

3 : l'ester éthylique de l'acide imidazolyl-1 acétique s'hydrolyse à l'air et l'acide correspondant fond à 268°C - Litt. (8) F : 268°C.

4 : cet ester est trop instable pour être distillé.

TABLEAU IV

R ₁	méthode	solvant	θ_1 °C	θ_2 °C	temps (h)	solvant de recristallisation	Rdt %	F °C	F Litt. °C
-COCH ₃ ⁴	a	benzène	25	50	2	benzène	50	104	104 (9.14)
-CO C ₆ H ₅ ¹	a	benzène	25	50	2	éther de pétrole	50	19	20 (10)
-CH ₂ C ₆ H ₅	a	toluène	reflux	reflux	3	toluène	75	72	72 (7.13)
-CH (C ₆ H ₅) ₂	a	Bu ₂ O	reflux	reflux	10	Bu ₂ O	30	206	
-C (C ₆ H ₅) ₃	a	toluène	reflux	reflux	8	xylène	30	220	180 (11)
-C (C ₆ H ₅) ₂ Im	a	xylène	reflux	reflux	8	benzène	16	180	
-C (C ₆ H ₅) (Im) ₂	b	benzène		120	10	toluène	2	190	
-SO ₂ C ₆ H ₅ ²	a	xylène	reflux	reflux	3	benzène	60	82	83 (9)
SO ₂ - ¹									
C ₆ H ₄ -NH COCH ₃ ⁴	a	xylène	reflux	reflux	3	alcool - eau	60	213	167 (12)

Tous les réactifs sont des chlorures.

1 : Les réactions sont effectuées sous azote. La solution benzénique n'est pas lavée à l'eau.
L'acétyl-1 imidazole est sublimé sous vide après recristallisation.

Le benzoyl-1 imidazole bout à 167°C sous 15 mm de Hg.

2 : Eb₁₄ : 190°C.

TABLEAU V

R ₁	Formules brutes	% C		% H		% N		% S	
		Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
picrates									
isobutyl	C ₁₃ H ₁₅ O ₇ N ₅	44,19	44,28	4,28	4,17	19,82	19,79		
isopropyl	C ₁₂ H ₁₃ O ₇ N ₅	42,48	42,66	3,77	3,86	20,64	20,51		
sec. butyl	C ₁₃ H ₁₅ O ₇ N ₅	44,19	44,13	4,28	4,41	19,82	19,70		
t. butyl	C ₁₃ H ₁₅ O ₇ N ₅	44,19	44,43	4,28	4,35	19,82	19,75		
-(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₅ O ₉ N ₅	42,32	42,55	3,81	3,84	17,63	17,59		
bases libres									
-CH(C ₆ H ₅) ₂	C ₁₆ H ₁₄ N ₂	82,01	81,76	6,02	6,30	11,96	11,68		
-C (C ₆ H ₅) ₃	C ₂₂ H ₁₈ N ₂	85,16	84,93	5,80	5,84	9,03	8,95		
-C (C ₆ H ₅) ₂ Im	C ₁₉ H ₁₆ N ₄	75,97	76,19	5,37	5,50	18,65	18,55		
-C (C ₆ H ₅) (Im) ₂	C ₁₆ H ₁₄ N ₆	66,19	66,09	4,86	4,76	28,95	28,84		
-C ₆ H ₄ SO ₂ - 1 NH COCII ₃ 4	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₃ S	49,80	50,04	4,18	4,46	15,84	15,65	12,08	12,04

La détermination de la masse molaire a été effectuée par cryoscopie avec le THERMOTRON I.K.A. en utilisant comme solvant le benzène et à des concentrations de l'ordre de 10^{-2} à 10^{-3} M/l.

Moyenne des mesures : 263 g

Masse molaire théorique : 272 g

<u>Analyse</u> :	$C_{21}H_{20}$	Calc. % :	C	92,94	H	7,06
		Tr.	:	92,92		7,02

b) Essais d'obtention de dérivés N-nitro de l'imidazole.

- Nitrate d'imidazolium. On dissout 5 g d'imidazole dans 15 cm³ d'acide acétique glacial et on ajoute 3,5 cm³ d' HNO_3 fumant. On évapore sous pression réduite et le nitrate d'imidazolium précipite. Il est recristallisé dans le mélange éthanol-éther anhydre. On obtient 6 g de produit fondant à 118°. Lit (16) F : 118°.

- Nitro-4 (-5) imidazole. On dissout 5 g du composé précédent dans le minimum d'acide acétique glacial ; on ajoute ensuite goutte à goutte 50 cm³ d'anhydride acétique. On chauffe 3 h au bain marie à 50° puis on verse sur 50 g de glace. Après hydrolyse, on abandonne une nuit à la glacière. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'acide acétique. Rendement 10 %. F : 311°. Lit (16) F : 313°.

- Nitro-4 (-5) dibromo-2-5 (-2-4) imidazole. 5 g de tribromo-2,4,5 imidazole sont dissous dans 50 cm³ d'acide acétique. On ajoute, au bain glace - eau, 1,5 cm³ d' HNO_3 de densité 1,48 puis 25 cm³ d'anhydride acétique fraîchement distillé. On agite 2 h à température ambiante et la solution prend une intense coloration violette. Après hydrolyse, on concentre sous pression réduite et 2,5 g de nitro-4 (-5) dibromo-2,5 (-2,4) imidazole précipitent. On les recristallise dans l'eau. F dec. : 185°. Lit (17) : F dec. : 170°.

Analyse :

$C_3H_2O_3N_3Br_2$	Calc. % :	C	13,28	H	0,37	O	11,80	N	15,50	Br	58,98
	Tr.	:	13,52		0,48		12,00		15,20		59,34

Ce composé peut être également obtenu de la façon suivante :

On dissout 5 g de nitro-4 (-5) imidazole dans 75 cm³ de solution de soude à 10 % et on ajoute goutte à goutte 15 g de brome en refroidissant au bain d'eau. Le précipité formé est filtré sous vide, lavé à l'eau et recristallisé dans 650 cm³ d'eau bouillante. Rendement 7 g. F dec. : 185°.

Le mélange des produits obtenus selon ces deux voies fond sans dépression.

- Acide parabanique. On traite 5 g de tribromo-2,4,5 imidazole par 50 cm³ d'acide acétique et 1,5 cm³ d'HNO₃. Après avoir ajouté 25 cm³ d'anhydride acétique on chauffe au bain d'eau à 90° pendant 1 h. On termine la réaction en introduisant une quantité suffisante d'HNO₃ pour qu'on n'observe plus de dégagement de brome. Puis on verse sur 50 g de glace et on concentre sous vide. Un mélange précipite. L'acide parabanique contenu dans ce mélange est extrait par 400 cm³ de benzène. On le recristallise dans l'eau. Rendement 0,5 g. F dec. : 244°. Lit F dec. : 243°.

<u>Analyse</u> : $C_4H_3O_3N_3Br_3$	Calc. % :	C	31,58	H	1,75	O	42,10	N	24,56
	Tr.	:	31,59		1,99		42,14		24,58

- Obtention du composé de formule $C_4H_3O_3N_3Br_3$ (composé P). On dissout 6 g de méthyl-2 dibromo-4,5 imidazole dans 50 cm³ d'acide acétique et 25 cm³ d'anhydride acétique. On ajoute 10 cm³ d'HNO₃ fumant et on chauffe à reflux doux pendant une demi-heure. On verse sur 20 g de glace et après hydrolyse on concentre sous pression réduite ; 2 g de produit précipitent. On recristallise dans l'eau. F : 284°.

Analyse :

$C_4H_3O_3N_2Br_3$	Calc. % :	C	13,09	H	0,82	O	13,08	N	7,64	Br	65,35
	Tr.	:	13,16		0,94		13,05		7,61		64,94

BIBLIOGRAPHIE

- (1) B. ODDO et Q. MINGOIA, Gazz. chim. ital., 1928, 58, 573.
- (2) W. JOHN, Chem. Ber., 1935, 68 B, 2283.
- (3) H.H. STRAIN, J. amer. chem. Soc., 1927, 49, 1995.
- (4) P.M. KOCHERGIN, Zh. obshch. Khim., 1964, 34, 3402 et Chem. Abstr., 1965, 62, 4022.
- (5) P.C. JOCELYN, J. chem. Soc., 1957, p. 3305.
- (6) K. VON AUWERS et W. MAUSS, Chem. Ber., 1928, 61, 2411.
- (7) A.M. ROE, J. chem. Soc., 1963, p. 2195.
- (8) A.P.T. EASSON et F.L. PYMAN, J. chem. Soc., 1932, p. 1806.
- (9) H.A. STAAB, Angew. chem., 1962, 74, 407.
- (10) O. GERNGROSS, Chem. Ber., 1913, 46, 1908.
- (11) H. GIESEMANN et G. HÄLSCHKE, Chem. Ber., 1959, 92, 92.
- (12) S.I. LUR'E, M.G. KULESHOVA et N.K. KOCHETKOV, J. gen. chem. U.R.S.S., 1939, 9, 1933.
- (13) H. SCHUBERT, W. VON BERG et H. ANDRAE, Wiss. Z. Martin Luther univ. Halle Wittemberg, 1962, 11, 603.
- (14) J.H. BOYER, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 6274.
- (15) M. HÄRING, Helv. chim. Acta, 1959, 42, 1845.
- (16) R.G. FARGHER et F.L. PYMAN, J. chem. Soc., 1919, p. 217.
- (17) I.E. BALABAN et F.L. PYMAN, J. chem. Soc., 1922, p. 947.

-:-:-:-:-:-:-

CHAPITRE II

SYNTHESE DE DERIVES 1,2 ET DE DERIVES 2 DE L'IMIDAZOLE

I - INTRODUCTION

De nombreux auteurs (1,2,3,4) ont montré qu'un substituant fixé sur l'azote pyrrolique de l'imidazole orientait les substitutions ultérieures en position 2 . L'obtention de dérivés 1,2 de l'imidazole s'effectue habituellement par hydroxyméthylation directe de dérivés N-substitués.

Dans le cas où le groupement fixé en position 1 est un radical benzyl, on peut aisément atteindre l'hydroxyméthyl-2 imidazole par débenzylation (3).

A partir des alcools, on peut obtenir divers composés 2 (acides et dérivés en particulier), mais jusqu'ici, à notre connaissance, aucun essai de synthèse d'aldéhydes-2, N-substitués ou non, n'avait été tenté. Nous avons essayé de préparer le méthyl-1 et le benzyl-1 formyl-2 imidazole et le formyl-2 imidazole par oxydation des alcools correspondants.

L'hydroxyméthyl-2 et le benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole n'étaient pas connus sous forme de bases libres mais uniquement sous la forme de chlorhydrates et de picrates. En revanche le méthyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole s'obtient aisément à l'état cristallisé (1). Nous avons donc utilisé cet alcool comme produit de départ de nos premiers essais de synthèse d'un imidazole aldéhyde-2 N-substitué.

Dans ce chapitre, nous examinerons tout d'abord les réactions qui conduisent aux aldéhydes imidazoliques. Puis nous indiquerons quelques aspects de la réactivité des aldéhydes synthétisés.

Par oxydation les aldéhydes donnent les acides carboxyliques correspondants, déjà obtenus par d'autres méthodes.

Les aldéhydes ont été condensés sur des composés porteurs d'un méthylène actif et nous avons préparé quelques dérivés de caractérisation des aldéhydes imidazoliques.

Afin de déterminer la structure de certains produits obtenus au cours de ces synthèses nous avons été amenés à préparer quelques dérivés connus 4 (5) et 1,4 de l'imidazole. Nous indiquerons brièvement les caractéristiques que nous avons observées.

Enfin nous avons synthétisé quelques composés en vue de l'étude polarographique que nous désirions entreprendre.

II - SYNTHESE DE DERIVES 1,2.

1/ Dérivés N-méthylés.

L'ensemble des synthèses effectuées à partir du N-méthyl imidazole est indiqué dans le tableau I.

L'oxydation par MnO_2 du méthyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole conduit à l'aldéhyde correspondant avec un rendement satisfaisant. Mais au cours de cette réaction il se forme également un second composé A dont l'analyse correspond à la formule brute : $(C_5H_5O N_2)_n$.

Le spectre I.R. de A présente toutes les caractéristiques d'un dérivé 1,2 de l'imidazole. De plus, on note l'existence d'une bande intense et dédoublée dans la région des vibrations de valence ν C = O cétoniques.

Nous avons vérifié que A ne réagissait ni sur le dinitro-3,5 chlorure de benzoyle ni sur le chlorure de thionyle, ce qui excluait une structure alcool - cétone. En revanche A réagit sur l'orthophénylène diamine pour conduire à une quinoxaline, réaction caractéristique des dicétones α .

Synthèses en série imidazolique

Tableau I

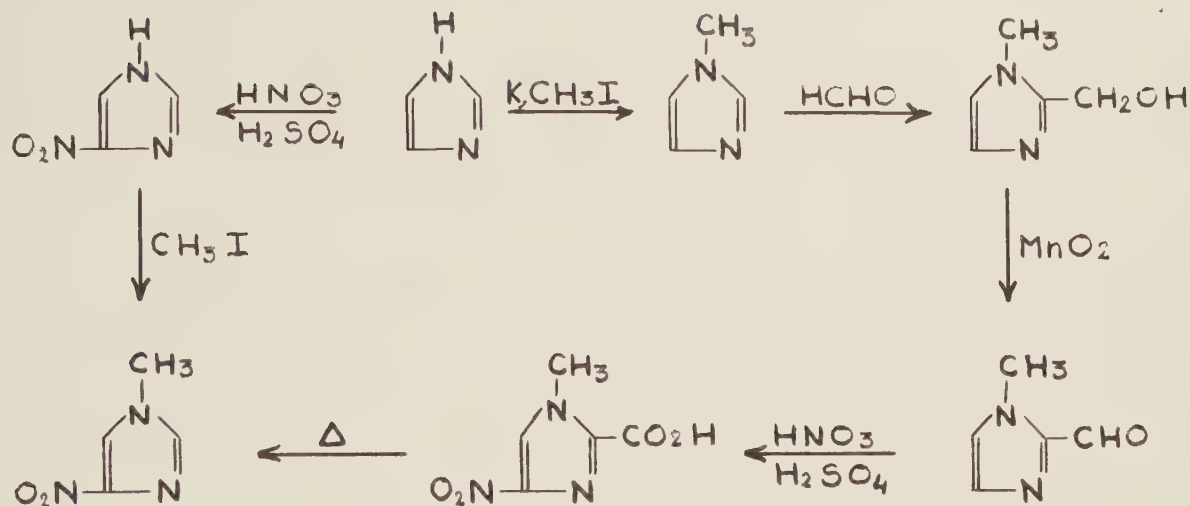
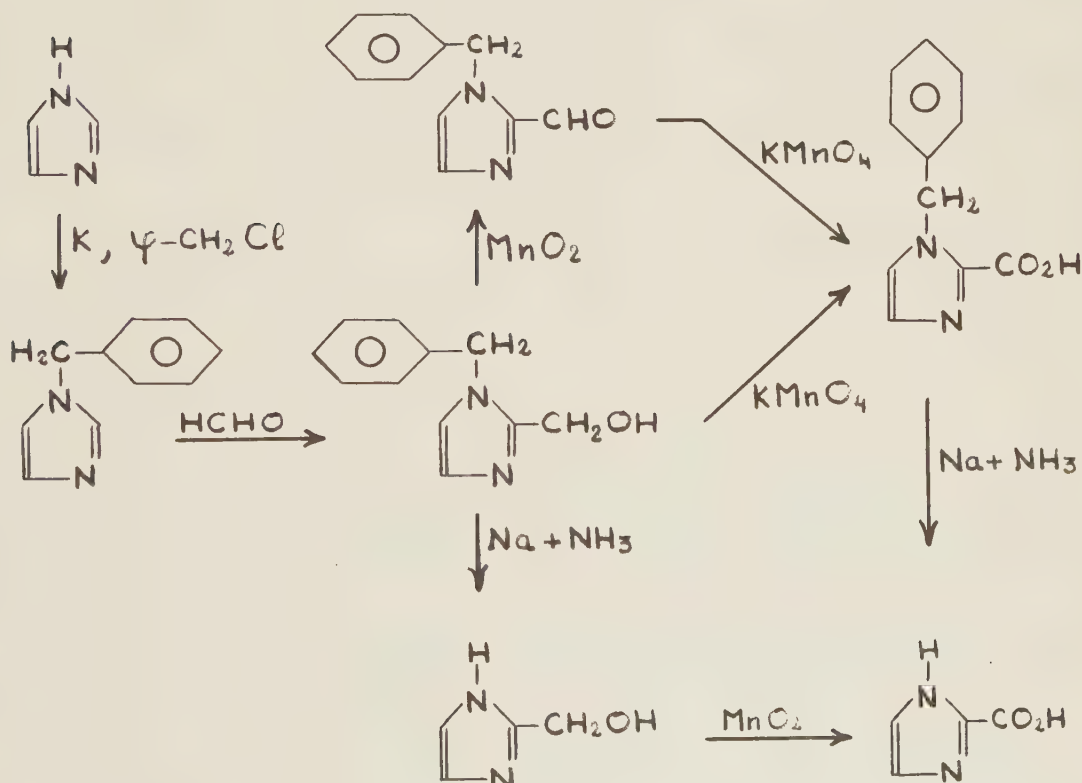
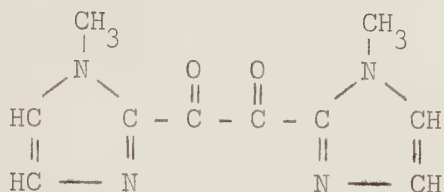


Tableau II



Le produit A est donc très vraisemblablement le di (méthyl-1 imidazolyl-2) glyoxal :



Nous avons constaté que la quantité d' α dicétone formée augmentait lorsque le bioxyde de manganèse n'était pas très soigneusement purifié. Le bioxyde de manganèse utilisé est obtenu par action de la soude sur un mélange de K MnO_4 et de Mn SO_4 , il est donc possible que de faibles quantités de soude restent adsorbées sur les grains de bioxyde de manganèse. Les ions OH^- présents favoriseraient la condensation de 2 moles d'aldéhyde et la "benzoïne" ainsi formée s'oxyderait ultérieurement.

Le méthyl-1 formyl-2 imidazole ne réagit pas à température ordinaire lorsqu'on le met en présence d'un mélange sulfonitrique. Mais si l'on opère à chaud, on obtient un acide carboxylique. Le produit de décarboxylation de cet acide présente un point de fusion et un spectre I.R. (fig. 1) identiques à ceux du méthyl-1 nitro-4 imidazole.

La nitration à chaud du méthyl-1 formyl-2 imidazole conduit donc à l'acide méthyl-1 nitro-4 imidazole carboxylique-2.

2/ Dérivés N-benzylés.

Des modifications apportées au mode opératoire utilisé par JONES (3) pour la synthèse du chlorure de benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazolium, nous ont permis d'obtenir l'alcool sous sa forme de base libre cristallisée.

Les différentes synthèses effectuées à partir de cet alcool sont résumées dans le tableau II.

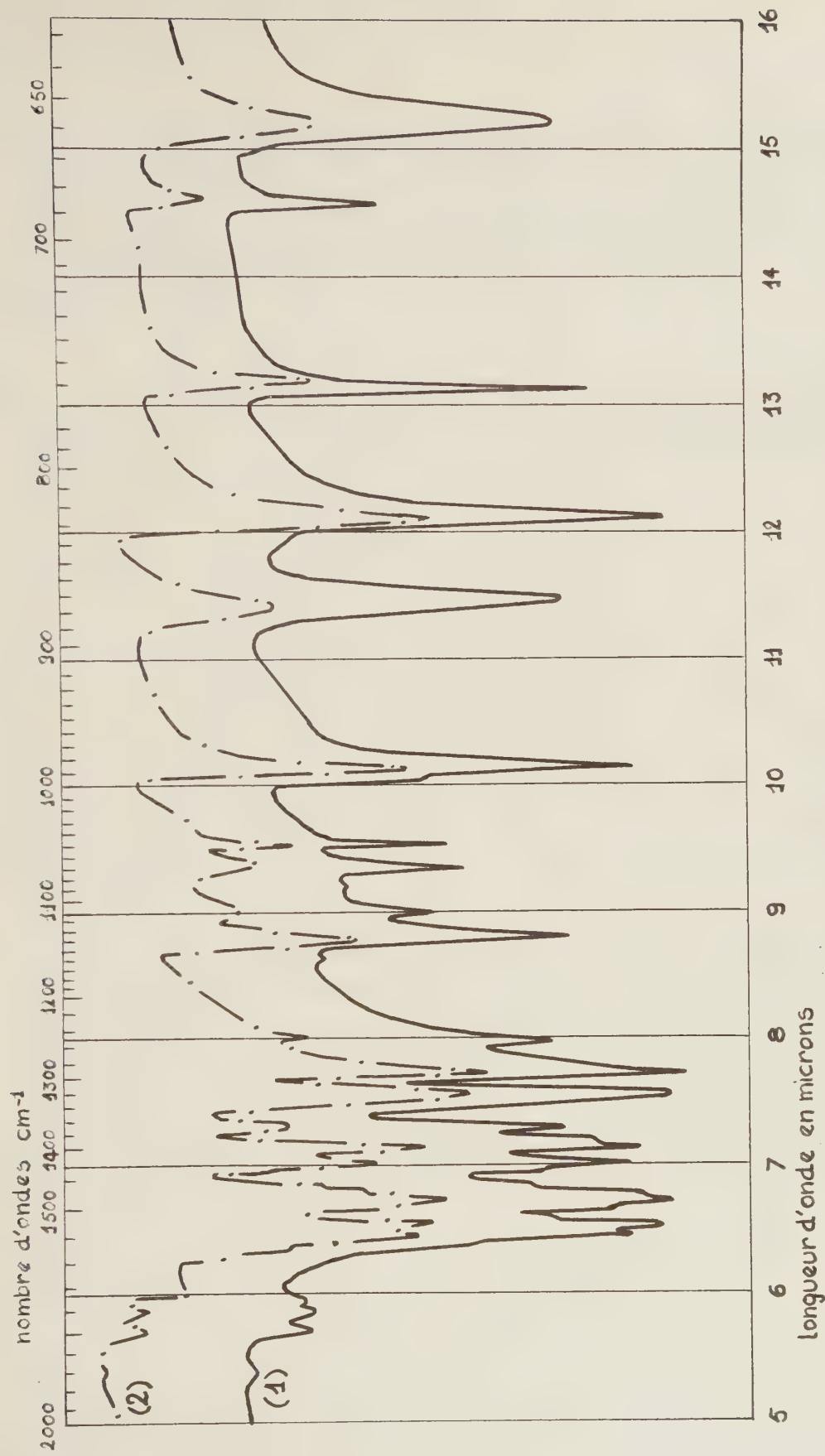


fig. 1 : Spectres I.R. du : (1) méthyl-1 nitro-4 imidazole

et du : (2) produit de décarboxylation de l'acide méthyl-1 nitro-4(-5) imidazole carboxylique-2.

L'oxydation, par MnO_2 , du benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole conduit à l'aldéhyde correspondant. Pour que le rendement soit satisfaisant il faut que le bioxyde de manganèse soit très finement pulvérisé. En général, nous avons retrouvé 10 % d'alcool non oxydé, quel que soit le temps de réaction.

Par action du chlorure de thionyle sur le benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole, nous avons obtenu le chlorure de benzyl-1 chlorométhyl-2 imidazolium. Ce composé traité par des amines secondaires permet d'accéder à des aminométhyl-2 imidazoles N-benzylés.

III - ESSAIS D'OBTENTION DU FORMYL-2 IMIDAZOLE.

Par débenzylation du benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole, nous avons obtenu l'hydroxyméthyl-2 imidazole.

Son oxydation par MnO_2 ne conduit pas à l'aldéhyde attendu, mais à un mélange d'un acide et de son ester éthylique, et ce, quelles que soient la durée de la réaction et la quantité d'oxydant mis en oeuvre (Tableau II). L'acide obtenu a été identifié à l'acide imidazole carboxylique-2 préparé par débenzylation de l'acide benzyl-1 imidazole carboxylique-2 (3).

Nous avons également tenté de débenzyler, dans NH_3 liquide, l'aldéhyde-2 N-benzyl. Il était peu vraisemblable que cette méthode nous permette d'accéder à l'aldéhyde recherché : en effet d'une part les aldéhydes réagissent parfois avec NH_3 et d'autre part le milieu réactionnel est réducteur ; on devait donc s'attendre à l'obtention de l'hydroxyméthyl-2 imidazole. En fait, la réaction ne nous a pas conduit à un produit défini.

IV - PARTIE EXPERIMENTALE.

1/ Dérivés N-méthylés de l'imidazole (Tableau I).

- Méthyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole. Nous avons utilisé la méthode de PYMAN (1) : action directe du formol sur le méthyl-1 imidazole. La réaction est effectuée en tube scellé à 140° pendant 7 heures. Rendement : 70 %. F : 114 - 116°. Lit (1) F : 116°.

- Méthyl-1 formyl-2 imidazole. . Dans un ballon de 2 l muni d'un agitateur mécanique, on met en présence une solution de 24 g de méthyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole dans 600 cm³ de CHCl₃ et 100 g de MnO₂ préparé selon ATTENBURROW (6). On abandonne sous bonne agitation pendant 8 heures à température ambiante. On filtre et on lave le solide restant par 500 cm³ de chloroforme. La solution chloroformique est décolorée puis séchée sur MgSO₄. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite.

Lorsque la solution est suffisamment concentrée, il précipite un produit A que l'on isole. A est recristallisé dans l'éther monoéthylique de l'éthylène glycol (cellosolve) à raison de 100 g de solvant pour 1 g de composé. On obtient 1 g de di (méthyl-1 imidazolyl-2) glyoxal. F : 250°.

<u>Analyse</u> :	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ N ₄	Calc. % :	C	55,04	H	4,62	N	25,67
		Tr.	:	55,20		4,58		25,53

800 mg du composé A précédent et 400 mg d'orthophénylène diamine sont dissous dans 20 cm³ d'acide acétique glacial. On porte à reflux pendant 3 heures et on verse ensuite dans 50 cm³ d'eau. La solution est alors amenée exactement à pH 7 par addition de soude à 10 %.

La (méthyl-1' imidazolyl-2')-2 (méthyl-1'' imidazolyl-2'')-3 quinoxaline précipite ; elle est filtrée et recristallisée dans le mélange alcool-eau 1/1. Rendement quantitatif. F : 186°.

<u>Analyse</u> :	C ₁₆ H ₁₄ N ₆	Calc. % :	C	66,19	H	4,86	N	28,95
		Tr.	:	66,15		4,92		28,93

La solution obtenue après filtration du produit A est distillée sous vide. Le méthyl-1 formyl-2 imidazole passe à 88° sous 0,5 mm environ. On le recristallise dans le mélange éther - hexane 1/5. Rendement 50 %. F (bain de mercure) 32 - 34°.

<u>Analyse</u> :	$C_5H_6ON_2$	Calc. % :	C	54,53	H	5,49	N	25,44
		Tr.	:	54,61		5,46		25,04

- Picrate de méthyl-1 formyl-2 imidazolium. Il fond à 145° après recristallisation dans un mélange alcool - eau.

<u>Analyse</u> :	$C_{11}H_9O_8N_5, H_2O$	Calc. % :	C	36,97	H	3,11	N	19,61
		Tr.	:	36,83		3,39		19,74

- Iodure de diméthyl-1,3 formyl-2 imidazolium. Il est obtenu par action de CH_3I sur l'aldéhyde en solution dans l'acétone. Au bout de 48 h à température ambiante, l'aldéhyde quaternisé précipite. F : 264°.

<u>Analyse</u> :	$C_4H_9ON_2I$	Calc. % :	C	28,59	H	3,60	N	11,12	I	50,35
		Tr.	:	28,38		3,59		11,13		50,13

- Acide méthyl-1 nitro-4 imidazole carboxylique-2. On dissout 2 g de méthyl-1 formyl-2 imidazole dans 2 cm³ d'acide sulfurique concentré refroidi au mélange glace - sel. On ajoute ensuite 2 cm³ de mélange sulfonitrique 1/1 et on chauffe 2 heures au bain d'eau à 85°. On verse sur 20 g de glace. L'acide précipite et on le recristallise dans le mélange alcool - eau. Rendement 20 %. F dec. : 165°.

<u>Analyse</u> :	$C_5H_5O_4N_3$	Calc. % :	C	35,09	H	2,95	N	24,56
		Tr.	:	35,42		3,13		24,66

- Méthyl-1 nitro-4 imidazole.

Nous avons obtenu ce composé par deux méthodes :

a) Par décarboxylation de l'acide précédent : 100 mg d'acide sont chauffés à 165° sur une plaque métallique. Après décarboxylation, on isole 50 mg de produit fondant à 136°.

b) Par nitration de l'imidazole puis méthylation du produit obtenu. Cette méthode nécessite 3 étapes :

- obtention du nitro-4 (-5) imidazole : ce produit est obtenu par nitration de l'imidazole selon PYMAN (7). Rendement 50 %. F : 313°. Lit (7) F : 313°.

- obtention du nitro-4 (-5) imidazolate d'argent : à une solution hydro-alcoolique ammoniacale de nitro-4 (-5) imidazole, on ajoute une solution alcoolique de AgNO_3 (5). Rendement quantitatif.

- obtention du méthyl-1 nitro-4 imidazole : ce produit est obtenu par action de l'iodure de méthyle sur le composé précédent. Rendement 35 %. F : 136°. Lit (5) F : 136°.

Les spectres I.R. des produits obtenus par ces deux méthodes sont identiques et le mélange fond sans dépression.

2/ Dérivés N-benzylés de l'imidazole (Tableau II).

- Benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole. Nous avons utilisé une méthode voisine de celle préconisée par JONES (3). Dans un tube en verre d'Iena, on verse 20 cm³ de formol et on ajoute 15 g de benzyl-1 imidazole. Après avoir été scellé, le tube est chauffé 9 heures à 135°. La solution jaune clair obtenue est reprise par 250 cm³ d'alcool absolu, décolorée puis concentrée sous pression réduite. Le sirop obtenu est dissous dans 200 cm³ de mélange alcool - eau 1/1. Le benzyl-1 hydroxyméthyl-2 commence généralement à cristalliser au bout de plusieurs jours (5 à 20). Après apparition des premiers cristaux on ajoute, par fractions, 200 cm³ d'eau et on

obtient 8 g d'alcool. Rendement 50 %. Si l'on dispose de cristaux, on amorce la cristallisation en les introduisant dans la solution jaune clair dès qu'elle est obtenue. On ajoute ensuite par fractions 100 cm³ d'eau et dans ce cas, au bout de quelques heures seulement, la précipitation est complète et le rendement peut atteindre 80 %. F : 98°.

<u>Analyse</u> : C ₁₁ H ₁₂ ON ₂	Calc. % :	C	70,21	H	6,38	O	8,51	N	14,89
	Tr.	:	70,31		6,65		8,56		15,07

- Benzyl-1 formyl-2 imidazole. Dans un ballon d'un litre muni d'un agitateur mécanique, on oxyde, par 80 g de MnO₂, 8 g de benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole dissous dans 300 cm³ de CH₂Cl₂. La réaction s'effectue à température ambiante, pendant 8 heures, sous bonne agitation.

On filtre et lave le solide restant par 300 cm³ de CH₂Cl₂. Les solutions méthyléniques sont réunies, décolorées et séchées sur MgSO₄. Le solvant est ensuite évaporé ; on distille et le benzyl-1 formyl-2 imidazole est recueilli à 120° sous 0,1 mm environ. On obtient 5 g d'aldéhyde. Rendement 50 %.

L'action de l'acide picrique sur cet aldéhyde conduit au picrate qu'on recristallise dans l'alcool - eau. F : 115°.

<u>Analyse</u> : C ₁₇ H ₁₃ O ₈ N ₅ , H ₂ O	Calc. % :	C	47,12	H	3,49	N	16,16
	Tr.	:	47,24		3,49		16,34

- Acide benzyl-1 imidazole carboxylique-2. Nous avons obtenu ce produit par deux voies :

a) Par oxydation du benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole : la méthode utilisée est celle de JONES (3). On oxyde par K MnO₄ l'alcool dissous dans l'acétone. Rendement 40 %. F dec. : 105°. Lit (3) F dec. : 104 - 106°.

b) Par oxydation du benzyl-1 formyl-2 imidazole : 2 g d'aldéhyde sont dissous dans 20 cm³ d'acétone et 2,75 g de KMnO₄ finement pulvérisé sont ajoutés par petites fractions dans la solution dont la température est maintenue au-dessous de 5°. On laisse ensuite la réaction se poursuivre 1 heure à température ambiante. On évapore à sec et le solide résiduel est repris par 50 cm³ d'eau. On filtre et la solution aqueuse est concentrée sous vide jusqu'à ce que son volume soit exactement 4 cm³. On acidifie avec HCl concentré (pH final 4) et l'acide benzyl-1 imidazole carboxylique-2 précipite. On le recristallise dans le minimum d'eau (3 à 4 cm³). On obtient 1,1 g d'acide sous forme de fines paillettes. F : 105°.

Le mélange des acides obtenus par ces deux méthodes fond sans dépression.

- Chlorure de benzyl-1 chlorométhyl-2 imidazolium. Nous avons opéré selon la méthode préconisée par JONES (3).

Dans 5 cm³ de SOCl₂, on ajoute par fractions 5 g de benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole. L'addition terminée, on chauffe encore 5 minutes au bain d'eau. On élimine, sous pression réduite, l'excès de SOCl₂. Le chlorure de benzyl-1 chlorométhyl-2 imidazolium se prend en masse. Le rendement est quantitatif. F : 181°. Lit (3) F : 182°.

- (Benzyl-1 imidazolyl-2)diéthylaminométhane, dipicrate. Dans un ballon de 100 cm³ muni d'un réfrigérant à reflux, 0,01 mole de chlorure de benzyl-1 chlorométhyl-2 imidazolium et 0,03 mole de diéthylamine sont dissoutes dans 50 cm³ d'alcool absolu. On chauffe à reflux pendant 3 heures, puis on concentre sous pression réduite. Un peu de chlorure de diéthylammonium précipite. On ajoute 100 cm³ d'éther et le sel d'ammonium précipite totalement. On filtre et le filtrat est décoloré, séché sur MgSO₄, puis évaporé. On obtient 1,5 g d'une huile incolore. 500 mg de l'huile obtenue et 1 g d'acide picrique sont dissous à chaud dans 200 cm³ d'alcool absolu.

Le dipicrate du (benzyl-1 imidazolyl-2) diéthylaminométhane précipite par refroidissement. On le recristallise dans l'alcool absolu.

-(Benzyl-1 imidazolyl-2) pipéridyl 1' méthane, dipicrate. Il est préparé par la même méthode, le réactif étant la pipéridine.

Les produits ainsi obtenus répondent à la formule générale :



Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau III.

TABLEAU III

R	Formule brute	F °C	% C		% H		% N	
			Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_{14}\text{N}_9$	175	46,22	46,19	3,88	3,71	17,97	17,70
$-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array} \text{CH}_2$	$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_{14}\text{N}_9$	198	47,13	47,00	3,81	3,61	17,67	17,72

3/ Dérivés -2 de l'imidazole.

- Hydroxyméthyl-2 imidazole. La méthode que nous avons employée est voisine de celle utilisée par JONES (3).

Dans un ballon de 250 cm³ refroidi à - 45° par un mélange acé-
tone - neige carbonique, on introduit 150 cm³ de NH₃ liquide dans lesquels

on dissout 19 g de benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole. On ajoute alors par petites fractions 6 g de sodium jusqu'à coloration bleue persistante. On introduit ensuite, et par fractions, 25 g de NH_4Cl : la coloration disparaît. L'ammoniac est alors entièrement chassé par chauffage au bain d'eau à 25°. Le résidu solide est repris par 600 cm³ de CHCl_3 bouillant, en opérant sous bonne agitation pendant 15 minutes. On filtre rapidement à chaud et on isole un solide A. Le filtrat est décoloré et 500 mg d'hydroxyméthyl-2 imidazole précipitent par refroidissement. On recristallise dans 500 cm³ de chloroforme et on obtient 400 mg d'alcool fondant à 115°.

<u>Analyse</u> :	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O N}_2$	Calc. % :	C	48,96	H	6,16	N	28,56
		Tr.	:	48,84		6,37		28,45

Le solide A est repris par 200 cm³ d'alcool absolu bouillant et on agite pendant 20 minutes. On filtre et le filtrat est décoloré puis concentré sous pression réduite, le volume final étant 30 cm³. Du chlorure d'ammonium précipite. On filtre et ajoute au filtrat quelques germes d'hydroxyméthyl-2 imidazole. On verse ensuite, goutte à goutte, 20 cm³ de CHCl_3 . Un précipité abondant apparaît et après filtration on isole 7 g d'alcool légèrement souillé de chlorure d'ammonium. F : 113 - 114°. Rendement global 75 %.

- Acide imidazole carboxylique-2. Nous avons obtenu ce produit selon deux voies :

a) Par débenzylation de l'acide benzyl-1 imidazole carboxylique -2 : 1,1 g d'acide N-benzylé sont dissous dans 25 cm³ de NH_3 liquide. On ajoute par fractions 250 mg de sodium et on introduit ensuite la quantité minimum de NH_4Cl nécessaire pour faire disparaître la coloration bleue. L'ammoniac est chassé au bain d'eau tiède et le résidu obtenu est dissous dans 5 cm³ d'eau. On acidifie par HCl concentré (pH 4), l'acide imidazole carboxylique-2 précipite. On le recristallise dans 3 cm³ d'eau. F dec. : 164°. Lit (3) F dec. : 164°.

b) Par oxydation de l'hydroxyméthyl-2 imidazole. Dans un ballon d'un litre muni d'un agitateur mécanique, on oxyde, par 90 g de MnO_2 , 5,5 g d'hydroxyméthyl-2 imidazole dissous dans 500 cm³ d'alcool absolu. La réaction s'effectue sous bonne agitation, à température ambiante, pendant 10 heures. La solution est filtrée, et on lave le solide restant par 300 cm³ d'alcool. Le filtrat est alors concentré sous pression réduite. 3 g d'un produit fondant entre 135 et 150° précipitent. On le partage en deux fractions égales.

Sur l'une, on procède à une série de cristallisations fractionnées dans le mélange chloroforme - éther de pétrole. On isole ainsi 100 mg d'imidazole carboxylate d'éthyle-2. Cet ester fond à 175°.

<u>Analyse</u> :	$C_6H_8O_2N_2$	Calc. % :	C	51,42	H	5,74	N	19,99
		Tr.	:	51,30		5,80		20,08

L'autre fraction est traitée par une solution aqueuse de soude, maintenue à reflux pendant 1 heure. On acidifie ensuite par HCl concentré (pH 4) et on évapore (volume final 5 cm³) sous pression réduite. Le chlorure de sodium qui a précipité est filtré. Le filtrat est repris par 30 cm³ d'alcool et on sature la solution hydroalcoolique par l'éther pour achever la précipitation de NaCl. On filtre à nouveau et le filtrat est concentré : l'acide imidazole carboxylique-2 précipite. Il est recristallisé dans le minimum d'eau (3 cm³ par g). Rendement 20 %. F dec. : 164°.

Le mélange du produit ainsi obtenu et de l'acide préparé selon JONES fond sans depression.

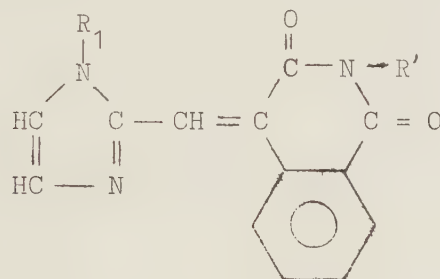
4/ Produits de condensation des aldéhydes imidazoliques étudiés sur des composés à méthylène actif.

Nous avons mis en oeuvre d'une part l'homophthalimide et ses dérivés N-éthyl et N-phényl et d'autre part la salicylidène acétone.

a) Action sur les homophthalimides.

On dissout 0,001 mole d'aldéhyde et 0,001 mole d'homophthalimide substitué ou non dans 10 cm³ d'alcool absolu. On ajoute au mélange réactionnel 2 gouttes de pipéridine et on porte à reflux 5 minutes. Le produit de condensation précipite par refroidissement et on le recrystallise dans l'alcool. Le rendement est quantitatif.

Les produits obtenus répondent à la formule :



Le tableau IV rassemble les caractéristiques et les résultats analytiques observés pour les différents produits synthétisés.

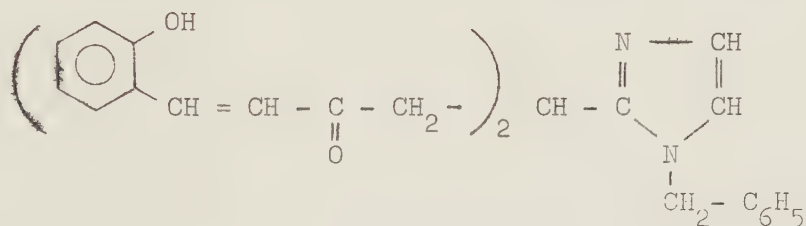
TABLEAU IV

R ₁	R'	Formule brute	F °C	% C		% H		% N	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
-CH ₃	-H	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ N ₃	236	66,39	66,47	4,38	4,56	16,59	16,31
-CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₅ O ₂ N ₃	152	68,31	68,27	5,38	5,55	14,94	14,94
-CH ₃	-C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₁₅ O ₂ N ₃	238	72,93	72,87	4,59	4,75	12,76	12,75
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-H	C ₂₀ H ₁₅ O ₂ N ₃	198	72,93	72,87	4,59	4,83	12,76	12,85
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₁₉ O ₂ N ₃	152	73,93	74,10	5,36	5,39	11,76	11,40
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	C ₂₆ H ₁₉ O ₂ N ₃	180	77,02	76,87	4,72	4,48	10,36	10,18

b) Action sur la salicylidène acétone.

1 g de benzyl-1 formyl-2 imidazole et 800 mg de salicylidène acétone sont dissous dans 50 cm³ d'eau. La solution est refroidie au bain de glace et on y verse goutte à goutte 50 cm³ de soude à 10 %. Au bout de 24 heures, un phénate de sodium précipite. On filtre et le précipité est lavé par 20 cm³ d'eau. Il est alors mis en suspension dans 50 cm³ d'eau chaude et on fait barboter un courant de CO₂ pendant 2 heures. On filtre et on recristallise le solide obtenu dans l'alcool. F : 204°.

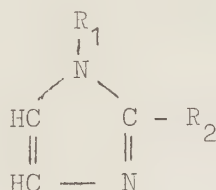
L'analyse révèle que 2 moles de réactif se sont condensées avec 1 mole d'aldéhyde. Le produit est vraisemblablement le di(o-hydroxyphényl)-1,9 (benzyl-1' imidazolyl-2')-5 nonadiène-1,8 dione-3,7 de formule :



<u>Analyse</u> : C ₃₁ H ₂₈ O ₄ N ₂	Calc. % : C	75,60	H	5,73	N	5,69
	Tr. :	75,41		5,74		5,87

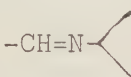
5/ Bases de SCHIFF.

0,005 mole d'aldéhyde et 0,005 mole de paratoluidine sont dissoutes dans 5 cm³ d'alcool absolu. On porte à reflux une demi-heure. L'alcool est évaporé et la base de SCHIFF se prend en masse. On recristallise dans un mélange méthanol hexane. Pour le (p. tolyl imino) (benzyl-1 imidazolyl-2) méthane on utilise le mélange 9/1, pour le méthyl-1 le mélange 1/1. Rendement quantitatif. Les produits obtenus ont pour formule générale :



et leurs caractéristiques sont reportées dans le tableau V.

TABLEAU V

R ₁	R ₂	formule brute	F °C	% C		% H		% N	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
-CH ₃	-CH=N-  -CH ₃	C ₁₂ H ₁₃ N ₃	50	72,33	72,23	6,58	6,59	21,09	21,27
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH=N-  -CH ₃	C ₁₈ H ₁₇ N ₃	90	78,51	77,99	6,23	6,27	15,26	15,24

6/ Dérivés de caractérisation des aldéhydes.

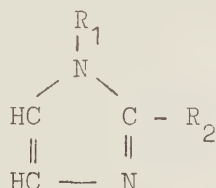
- Semicarbazones. 0,004 mole d'aldéhyde et 0,004 mole de chlorhydrate de semicarbazide sont dissoutes dans 20 cm³ d'alcool absolu. On ajoute une solution de 0,4 g d'acétate de sodium dans 3 cm³ d'eau et on porte à reflux pendant 1 heure. Après réaction on ajoute 10 cm³ d'eau et on évapore sous pression réduite. La semicarbazone précipite et on la recristallise dans un mélange alcool - eau. Rendement 70 %.

- Thiosemicarbazones. 0,005 mole d'aldéhyde et 0,005 mole de thiosemicarbazide sont dissoutes dans 250 cm³ d'alcool absolu et on ajoute au milieu réactionnel 3 gouttes d'acide acétique glacial et on porte à reflux pendant 2 heures. On procède ensuite comme précédemment et la thiosemicarbazone est recristallisée dans un mélange alcool - eau. Rendement 80 %.

- Phénylhydrazones. Nous n'avons préparé que celle du benzyl-1 imidazole aldéhyde-2 par une méthode calquée sur celle utilisée pour l'obtention des thiosemicarbazones. Rendement 60 %.

- Oximes. 0,01 mole d'aldéhyde et 0,01 mole de soude sont dissoutes dans 100 cm³ d'alcool absolu. On ajoute 0,01 mole de chlorhydrate d'hydroxylamine dissoute dans le minimum d'eau et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre la solution et l'oxime précipite lorsqu'on ajoute 20 cm³ d'eau. On recristallise dans un mélange alcool - eau. Rendement 70 %.

Les produits obtenus ont pour formule générale :



Les résultats observés pour les dérivés de caractérisation étudiés sont résumés dans le tableau VI.

TABLEAU VI

R ₁	R ₂	Formule brute	F °C	% C		% H		% N	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
-CH ₃	-CH=N-NH-CO-NH ₂	C ₆ H ₉ ON ₅	230	40,90	41,14	5,72	5,95	39,75	39,95
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH=N-NH-CO-NH ₂	C ₁₂ H ₁₃ ON ₅	208	57,13	57,13	5,59	5,66	27,76	28,04
-CH ₃	-CH=N-NH-CS-NH ₂	C ₆ H ₉ N ₅ S	235	39,33	39,34	4,95	5,02	38,22	37,99
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH=N-NH-CS-NH ₂	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ S	230	55,57	55,81	5,02	4,91	27,01	26,90
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH=N-NH-C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₆ N ₄	164	73,89	74,13	5,84	5,90	20,28	20,34
-CH ₃	-CH=NOH	C ₅ H ₇ ON ₃	176	47,99	47,93	5,64	5,71	33,58	33,87
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH=NOH	C ₁₁ H ₁₁ ON ₃	170	65,66	65,97	5,51	5,57	20,88	20,69

7/ Nitriles.

- Benzyl-1 cyano-2 imidazole. 1 g de benzyl-1 imidazole aldoxime-2 est traité par 6 cm³ d'anhydride acétique à reflux pendant 1 heure. La réaction est

vive au début et la solution brunit. Après refroidissement, on hydrolyse par 6 cm³ d'eau en portant doucement à reflux pendant 5 minutes. On neutralise ensuite exactement par de la soude à 36° B. et on extrait par 2 fois 200 cm³ d'éther. La solution étherée est séchée sur MgSO₄ puis on évapore le solvant. Il reste 0,9 g de benzyl-1 cyano-2 imidazole sous forme d'huile incolore.

On traite 200 mg d'huile par l'acide picrique. Après recristallisation dans un mélange alcool - eau, le picrate obtenu fond à 100°.

<u>Analyse</u> :	C ₁₇ H ₁₂ O ₇ N ₆	Calc. % :	C	49,52	H	2,93	N	20,39
		Tr.	:	49,25		2,85		20,68

- Méthyl-1 cyano-2 imidazole. Le méthyl-1 cyano-2 imidazole est obtenu par la même méthode au départ de la méthyl-1 imidazole aldoxime-2. C'est une huile dont le picrate fond à 160°. Rendement 10 %.

<u>Analyse</u> :	C ₁₁ H ₈ O ₇ N ₅	Calc. % :	C	39,29	H	2,40	N	25,00
		Tr.	:	39,11		2,59		25,08

8/ Carbonamides.

- Benzyl-1 imidazole carbonamide-2. 500 mg de l'huile obtenue dans la préparation du benzyl-1 cyano-2 imidazole sont hydrolysés par 500 mg de KOH dans 2,5 cm³ d'eau et on ajoute 5 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes. On chauffe au bain d'eau à 50° : au bout de quelques minutes, un produit précipite ; on le recristallise dans l'alcool et on obtient 400 mg d'amide fondant à 160°.

<u>Analyse</u> :	C ₁₁ H ₁₁ O N ₃	Calc. % :	C	65,66	H	5,51	N	20,88
		Tr.	:	65,52		5,32		20,93

- Méthyl-1 imidazole carbonamide-2. Par action de l'anhydride acétique sur l'oxime du N-méthyl imidazole aldéhyde-2, on obtient, outre le nitrile si-

gnalé précédemment, la carbonamide correspondante. On la recristallise dans l'alcool. F : 170°. Rendement 40 %.

Analyse : $C_5H_7O N_3$ Calc. % : C 47,99 H 5,64 N 33,58
Tr. : 48,13 5,73 33,45

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. GRINDLEY et F.L. PYMAN, J. chem. Soc., 1927, p. 3128.
- (2) P.C. JOCELYN, J. chem. Soc., 1957, p. 3305.
- (3) R.G. JONES, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 383.
- (4) A.M. ROE, J. chem. Soc., 1963, p. 2195.
- (5) W.E. ALLSEBROOK, J.M. GULLAND et L.F. STORY, J. chem. Soc., 1942, p. 232.
- (6) J. ATTENBURROW, A.F.B. CAMERON, J.H. CHAPMAN, R.M. EVANS, B.A. HEMS, A.B.A. JANSEN et T. WALKER, J. chem. Soc., 1952, p. 1094.
- (7) R.G. FARGHER et F.L. PYMAN, J. chem. Soc., 1919, p. 217.

-:-:-:-:-:-:-:-

CHAPITRE III

ETUDE PHYSICOCHEMIQUE

A - SPECTROGRAPHIE INFRAROUGE

I - INTRODUCTION

Ce n'est que récemment que des travaux ont été consacrés à l'étude spectrographique dans l'infrarouge de l'imidazole et de ses dérivés (1 a). Certains auteurs ont relié la structure de l'imidazole et de ses dérivés non substitués en 1 à la nature des vibrations observées. D'autres auteurs ont simplement donné les caractéristiques I.R. des dérivés qu'ils avaient préparés.

Le cycle imidazolique possédant un azote pyridinique et un azote pyrrolique, les dérivés de l'imidazole non substitués en position 1 peuvent s'associer par l'intermédiaire de liaisons $\text{N} - \text{H} \cdots \text{N}$. La plupart des études infrarouges sont consacrées à l'examen des bandes de vibration $\text{N} - \text{H}$ liées caractéristiques de ces associations moléculaires (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Les caractéristiques spectrales communes de composés imidazoliques N et C substitués sont l'objet des autres études (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

Mais à notre connaissance aucun auteur ne s'est intéressé aux bandes propres aux groupements substituants sur le cycle imidazolique et aucune étude générale des dérivées 1 et 1-2 de l'imidazole n'avait été entreprise. Les composés que nous avons synthétisés nous ont permis d'aborder ces deux problèmes que nous étudierons successivement.

Il nous a semblé incertain de vouloir relier systématiquement nos résultats à ceux obtenus en séries pyridinique et pyrrolique, car, si les dérivés pyridiniques ont été assez largement étudiés (1 b), il n'en est pas de même des dérivés pyrroliques (1 c).

De par sa structure, l'imidazole est un composé aromatoïde, nous nous référerons donc dans la suite de ce travail aux données bien connues concernant les dérivés benzéniques (19).

II - TECHNIQUE EXPERIMENTALE.

Tous les spectres I.R. sont tracés sur spectrographe BECKMAN I.R. 8. Les dérivés solides ont été étudiés uniquement à l'état solide par dispersion dans le bromure de potassium à raison de 2 mg environ de substance pour 200 mg de KBr. Les spectres des dérivés liquides ont été obtenus à partir d'une goutte d'échantillon placée entre deux lames de chlorure de sodium.

L'erreur sur les fréquences indiquées peut être évaluée à $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$ entre 2000 et 650 cm^{-1} .

Les échantillons employés sont tous analytiquement purs, mais on ne peut pas exclure la présence d'impuretés que peut éventuellement révéler le spectre I.R.

Il nous a donc paru intéressant de prendre le spectre de l'imidazole dont nous disposions (ce spectre sera pris comme référence). Les échantillons proviennent d'imidazole commercial (FLUKA purum, EASTMAN KODAK) recristallisé une fois.

Nos spectres présentent des différences par rapport à celui indiqué par GRAFINKEL (8) et qui était obtenu à partir d'imidazole sublimé et recristallisé successivement de nombreuses fois. Ces différences se traduisent par :

- la présence de trois faibles bandes supplémentaires à 1585 cm^{-1} , 1250 cm^{-1}

et 1700 cm^{-1} dont l'intensité diminue, sans s'annuler, après une seconde recristallisation ;

- le dédoublement des bandes intenses situées à 1101 cm^{-1} et 1498 cm^{-1} .

Si l'on compare nos résultats avec ceux de OTTING (2), on note, sur nos spectres, la présence d'une bande, faible, supplémentaire, à 700 cm^{-1} , celle d'une bande forte dédoublée centrée à 1105 cm^{-1} (OTTING indique une absorption unique située à 1101 cm^{-1}), ainsi que l'absence d'une bande à 926 cm^{-1} . Mais cet auteur n'indique pas la méthode employée pour la purification de l'imidazole.

En conclusion de cette étude, nous pensons que ces légères différences sont dues à des impuretés non décelables à l'analyse.

Dans notre travail, nous ne prendrons donc en considération que des bandes d'intensité moyenne à forte. Les bandes faibles n'interviendront qu'exceptionnellement et uniquement dans le cas où elles se retrouvent situées dans un domaine restreint de longueur d'onde pour de nombreux composés. Nous pensons pouvoir ainsi éliminer toute influence d'éventuelles impuretés.

III - BANDES SPECIFIQUES DES GROUPES SUBSTITUANTS.

Nous avons tenté de déterminer les bandes caractéristiques des groupes : C - H aromatique, C - H aliphatique, C = O amidique et aldéhydique, COOH, C $\equiv$ N et NO₂.

Ces bandes sont en général intenses et on peut les attribuer par analogie avec celles que l'on a déterminées sans ambiguïté en série aromatique.

En tête de chaque paragraphe, on trouvera l'énumération des composés qui nous ont permis d'effectuer ces études.

Comme tous ces dérivés sont N-substitués, les bandes de vibrations de valence ν C - H aliphatiques sont nettement visibles dans la région 2990 - 2850 cm^{-1} car elles ne sont pas perturbées par les bandes

ν N - H liées qui, pour les dérivés imidazoliques non substitués en position -1, se situent dans le même domaine de fréquence.

De plus dans le cas du méthyl-1 et du benzyl-1 formyl-2 imidazole, et par analogie avec les aldéhydes benzéniques, nous attribuerons le doublet 2830 cm^{-1} - 2740 cm^{-1} à la vibration fondamentale ν C - H aldéhydique couplée par résonance de FERMI avec l'harmonique 2 δ C - H aldéhydique.

La vibration de déformation plane δ C - H aldéhydique, attendue vers 1340 cm^{-1} , ne peut pas être localisée avec précision car la région correspondante des spectres est complexe et nous n'avons pu étudier que deux aldéhydes. On ne peut pas non plus s'appuyer sur les résultats de TURNER (18) qui a étudié le spectre de l'imidazole aldéhyde-4 (-5) mais n'en donne pas les caractéristiques dans ce domaine de fréquence.

Par suite, d'une part de la complexité des spectres et, d'autre part du nombre insuffisant de composés imidazoliques porteurs d'un même groupement aliphatique dans différentes positions, nous ne situerons pas les vibrations de déformation δ C - H aliphatiques.

3/ Vibrations provenant du groupement C = O amidique et aldéhydique.

Dérivés étudiés :

méthyl-1 et benzyl-1 carbonamide-2 imidazole.

méthyl-1 et benzyl-1 formyl-2 imidazole et leur semicarbazone.

Pour les amides étudiées, la vibration de valence ν C = O se manifeste par une absorption unique et intense à $1675 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$. On retrouve cette bande dans les semicarbazones du méthyl-1 et du benzyl-1 formyl-2

imidazole. La position de cette vibration est très voisine de celle observée pour de nombreuses amides benzéniques (19).

Cette bande située à 1675 cm^{-1} se retrouve également pour les aldéhydes imidazoliques étudiés, mais elle est déplacée vers les basses fréquences par rapport à celle de l'aldéhyde benzoïque (19). Ce déplacement est vraisemblablement dû à l'influence du cycle imidazolique.

4/ Vibrations provenant du groupement COOH.

Dérivés étudiés :

acide imidazole carboxylique-2.

acides benzyl-1 et méthyl-1 imidazole carboxyliques-2.

Les acides de l'imidazole sont souvent hydratés (20). La vibration de valence $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ est très affectée par l'eau d'hydratation difficile à éliminer. Suivant l'importance de l'hydratation révélée par l'analyse (de une demi à une mole d'eau) la bande $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ se déplace de 1700 à 1650 cm^{-1} environ.

Vers 2700 cm^{-1} on retrouve normalement des bandes peu intenses dues aux vibrations $\nu_{\text{O}-\text{H}}$ liées. Dans le cas de l'acide imidazole carboxylique-2 ces bandes sont masquées par les bandes $\nu_{\text{N}-\text{H}}$ liées.

5/ Vibrations provenant du groupement $\text{C}\equiv\text{N}$.

Dérivés étudiés :

le picrate du benzyl-1 et celui du méthyl-1 cyano-2 imidazole.

La vibration de valence $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ se manifeste sans ambiguïté par une absorption unique à $2235 \pm 5\text{ cm}^{-1}$. Les benzonitriles absorbent dans la même région (19).

6/ Vibrations provenant du groupement NO₂.

Dérivés étudiés :

nitro-4 (-5) imidazole, nitro-2 imidazole.
 méthyl-1 nitro-4 et méthyl-1 nitro-5 imidazoles.
 nitro-4 (-5) dibromo-2,5 (-2,4) imidazole.
 iodure de diméthyl-1,3 nitro-4 (-5) imidazolium.

Le groupement nitro possède deux vibrations de valence fondamentales : ν_a (asymétrique) et ν_s (symétrique). Habituellement, ces vibrations apparaissent respectivement vers 1530 cm^{-1} et 1350 cm^{-1} en série benzénique.

Dans cette région, malgré la présence de nombreuses bandes dues aux vibrations $\nu_{C=N}$ et $\nu_{C=C}$, nous pensons pouvoir localiser la vibration $\nu_a \text{ NO}_2$ vers $1490 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ pour les dérivés nitrés de l'imidazole et ceux du méthyl-1 imidazole.

On sait qu'un groupe nucléophile peut provoquer l'abaissement de la fréquence de vibration ν_a (21). La présence de l'azote pyrrolique, qui peut être considéré comme donneur d'électrons, peut alors expliquer la position anormalement basse de la fréquence de vibration $\nu_a \text{ NO}_2$ imidazolique (d'ailleurs nous avons observé dans le spectre du nitro-4 pyrazole une absorption intense à 1500 cm^{-1} attribuable à la vibration $\nu_a \text{ NO}_2$ et le spectre du nitro-2 pyrrole présente deux bandes d'intensité moyenne situées à 1530 cm^{-1} et 1490 cm^{-1}).

Pour le nitro-4 (-5) dibromo-2,5 (-2,4) imidazole et l'iodure de diméthyl-1,3 nitro-4 (-5) imidazolium, la bande la plus intense se situe respectivement à 1530 cm^{-1} et 1540 cm^{-1} . La vibration $\nu_a \text{ NO}_2$ serait, dans ces deux cas, déplacée vers les hautes fréquences en raison de la présence des groupes électrophiles Br et N^+ - (21). Les spectres des dérivés nitrés de la pyridine qui possèdent un groupement électrophile : l'azote pyridinique, révèlent aussi la présence d'une absorption intense

vers 1540 cm^{-1} , attribuable à la vibration $\nu_a \text{ NO}_2$.

En conclusion, dans les dérivés nitrés imidazoliques, l'influence de l'azote pyrrolique semble supérieure à celle de l'azote pyridinique.

En raison de sa forte intensité, il est d'autre part raisonnable d'attribuer à la vibration $\nu_s \text{ NO}_2$ l'absorption à $1380 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ que nous retrouvons dans tous les spectres.

Les harmoniques $2\nu_a$ et $2\nu_s$ apparaissent dans les spectres des dérivés nitrés substitués en position -1 vers 2980 et 2700 cm^{-1} .

Les vibrations de déformation du groupement NO_2 sont difficiles à situer ; d'ailleurs, en série benzénique, les auteurs ne s'accordent pas tous pour les localiser de façon précise. Cependant, COSAR (14) dans une récente étude sur les dérivés nitrés de l'imidazole alcoylé en 1 et 1,2 donne les bandes suivantes comme caractéristiques des imidazoles nitrés en 4 ou en 5 :

alcoyl-1 nitro imidazoles	nitro-4	$757 \pm 5\text{ cm}^{-1}$	$987 \pm 6\text{ cm}^{-1}$
	nitro-5	$744 \pm 3\text{ cm}^{-1}$	$917 \pm 10\text{ cm}^{-1}$
dialcoyl-1,2 nitro imidazoles	nitro-4	$758 \pm 5\text{ cm}^{-1}$	1000 cm^{-1} (forte)
	nitro-5	$744 \pm 3\text{ cm}^{-1}$	$900\text{-}990\text{ cm}^{-1}$ (faible)

L'auteur attribue la bande située entre 1000 et 900 cm^{-1} à une vibration C - C, et celle située vers 750 cm^{-1} à une vibration de déformation hors du plan : $\gamma \text{ C - H}$ imidazolique .

L'absorption située à 750 cm^{-1} environ, qui paraît uniquement liée à la position du groupement nitro, ne nous semble pas due à une vibration $\gamma \text{ - CH}$. En effet, si cette bande est normalement absente dans les spectres du tribromo-2,4,5 et du triiodo-2,4,5 imidazole, elle est présente dans celui du nitro-4 (-5) dibromo-2,5 (-2,4) imidazole qui ne possède pas de vibreur C - H.

Cette absorption nous semble donc plus raisonnablement être attribuable à une des vibrations de déformation du groupement NO_2 , que les auteurs situent de façon générale entre 900 cm^{-1} et 700 cm^{-1} .

Le vibreur NO_2 en position -4 est vraisemblablement responsable de la présence d'une bande à $757 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, le vibreur NO_2 en position 5 d'une bande à $744 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

Quant au nitro-2 imidazole, il présente, dans le domaine $800 - 700 \text{ cm}^{-1}$, une absorption unique à 790 cm^{-1} .

Dans le spectre du nitro-4 (-5) imidazole, nous avons localisé une absorption unique et intense à 755 cm^{-1} . D'après ce qui précède, nous pensons qu'on en peut déduire que la forme nitro-4 est prépondérante. Cette observation est en parfait accord avec les résultats des études spectroscopiques dans l'U.V. effectuées par GRIMISSON (22) et LAVIRON (23) qui ont montré que le rapport des formes -4 et -5 était de l'ordre de 400 dans le cas du nitro-4 (-5) imidazole.

LAVIRON (23) s'est également intéressé au bromo-4 (-5) imidazole et il a trouvé que dans ce cas le rapport forme-4 / forme -5 était seulement de l'ordre de 35.

De l'ensemble de ces résultats on peut conclure que l'influence des groupements sur la prototropie est plus grande pour NO_2 que pour Br, et que dans le cas d'un nitro bromo (4-5) le groupe NO_2 se trouve placé préférentiellement en 4.

Pour un dérivé tel que le nitro-4 (-5) dibromo-2,5 (-2,4) imidazole, on doit donc s'attendre à ce que la forme prépondérante soit celle du nitro-4 dibromo-2,5. Et, en effet, nous avons observé dans le spectre de ce composé la bande, située à 755 cm^{-1} , caractéristique d'un NO_2 en position -4.

x

x x

En conclusion, les composés imidazoliques se comportent dans l'infrarouge pratiquement comme les dérivés benzéniques correspondants ; cependant, les vibrations de valence ν C = O aldéhydique et ν NO₂ sont perturbées par la présence du cycle imidazolique.

IV - DERIVES 1 ET 1,2 DE L'IMIDAZOLE.

Les caractéristiques infrarouges des composés imidazoliques sont données dans les tableaux I, II, III respectivement pour les dérivés 1, les dérivés 2 substitués en position 1 par un radical benzyl et les dérivés 2 substitués en position 1 par un radical méthyl. Ces tableaux ont été établis suivant un graphisme analogue à celui utilisé par LECOMTE.

En tête de chacun d'eux, nous rappelons le spectre de l'imidazole, tel que nous l'avons obtenu. Les domaines où se situent les bandes communes aux différents dérivés d'une même série sont schématisés par $\text{L} \text{---} \text{J}$ ou par [] . La région des fréquences étudiées est comprise entre 1600 et 650 cm⁻¹.

Rappelons que, entre 4000 et 2000 cm⁻¹, les spectres sont caractérisés par la présence des bandes ν C - H imidazoliques (vers 3120 cm⁻¹) et par l'absence des bandes ν N - H liées, car tous les composés étudiés sont N-substitués. On y retrouve également les absorptions attribuées précédemment aux vibrations ν C - H aromatiques et ν C - H aliphatiques. Entre 2000 et 1600 cm⁻¹, on n'observe en général que les vibrations propres à certains groupes substituants, vibrations que nous avons étudiées dans le paragraphe précédent.

Par conséquent, seul le domaine 1600 cm⁻¹ - 650 cm⁻¹ pourra révéler les différences existant éventuellement entre les dérivés 1 et les dérivés 1-2 de l'imidazole et nous comparerons fréquemment entre eux les spectres des deux séries.

Avant d'aborder cette étude, et pour indiquer l'allure générale du spectre d'un dérivé imidazolique, nous avons reproduit (fig. 1) le spectre du benzyl-1 imidazole.

1/ Dérivés 1 de l'imidazole.

a) Entre 1530 et 1440 cm^{-1} on constate la présence d'au moins deux bandes intenses (Tableau I). Notons dès maintenant que celles-ci se retrouvent aussi dans tous les spectres des dérivés 1,2 étudiés (Tableaux II et III) et de façon générale dans tous les dérivés imidazoliques. Elles sont attribuées aux vibrations de valence $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ et $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ par de nombreux auteurs (1, 2, 3, 8, 10, 11, 13, 15), et sont par conséquent caractéristiques du cycle imidazolique.

b) Entre 1400 et 1000 cm^{-1} sont attendues les vibrations de déformation plane $\delta_{\text{C}-\text{H}}$ imidazolique. Dans cette région, on constate la présence de 5 bandes qui paraissent communes à tous les dérivés 1 (Tableau I).

Dans le domaine 1300 - 1200 cm^{-1} , OTTING (15) dans une étude sur les dérivés N-acétylés d'hétérocycles azotés, attribue à une vibration C - N la bande localisée à 1294 cm^{-1} dans le spectre de l'acétyl-1 imidazole. Sur le tableau I, on observe deux bandes communes dans les régions : 1300 - 1250 cm^{-1} , 1240 - 1200 cm^{-1} . Pour les dérivés 1,2 (Tableaux II et III) on remarque aussi une absorption commune entre 1310 cm^{-1} et 1280 cm^{-1} environ. Nous pensons donc pouvoir localiser la vibration C - N dans le domaine 1310 - 1250 cm^{-1} . Elle est caractéristique de tous les dérivés de l'imidazole substitué sur l'azote pyrrolique par un radical aliphatique ou arylaliphatique.

Les trois dernières bandes communes sont situées dans la région 1100 - 1000 cm^{-1} . Or on retrouve dans les spectres des dérivés 1,2 deux absorptions localisées respectivement entre 1110 cm^{-1} et 1060 cm^{-1} et entre 1050 cm^{-1} et 1020 cm^{-1} (Tableaux II et III). D'une façon générale,

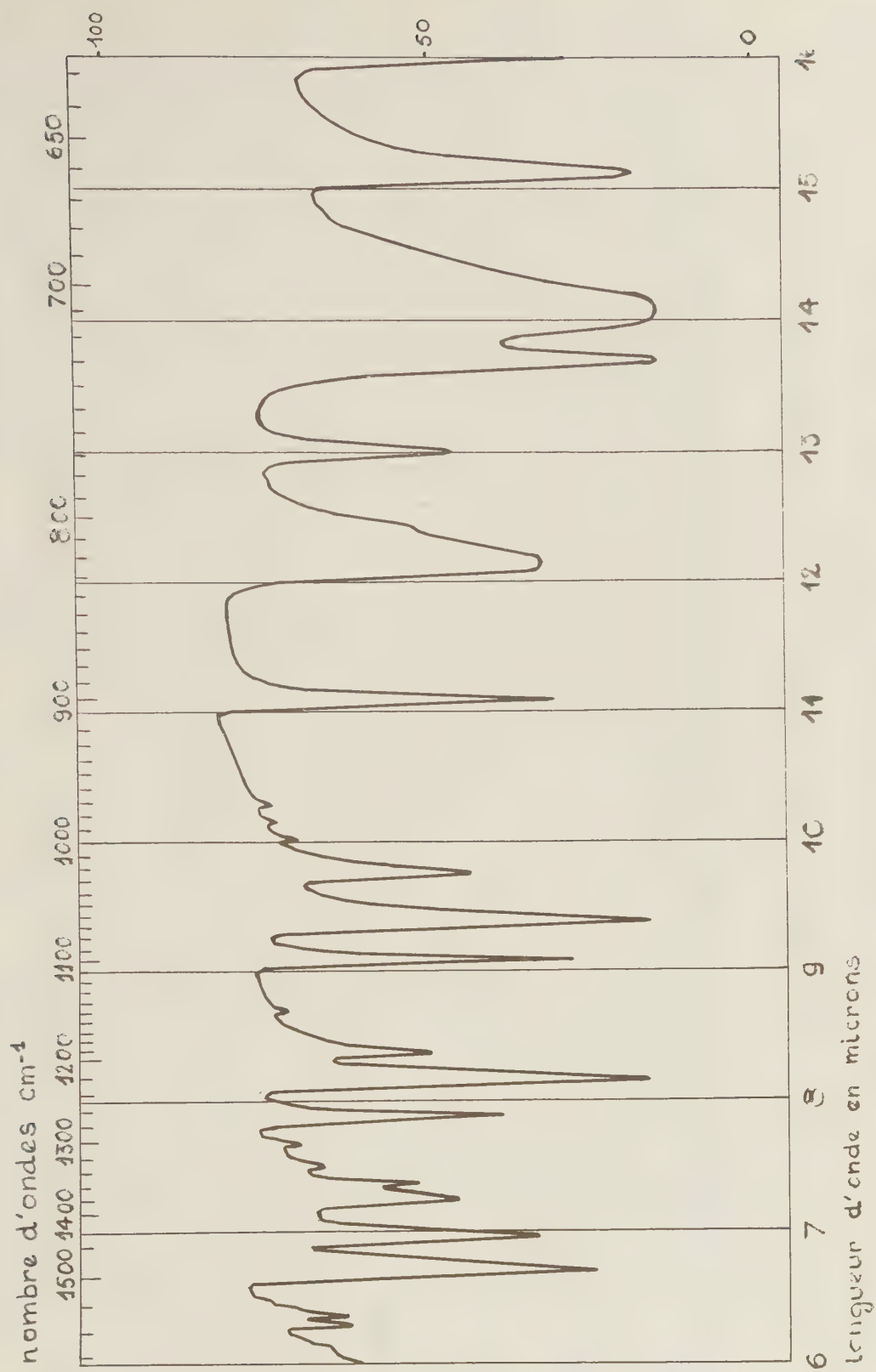
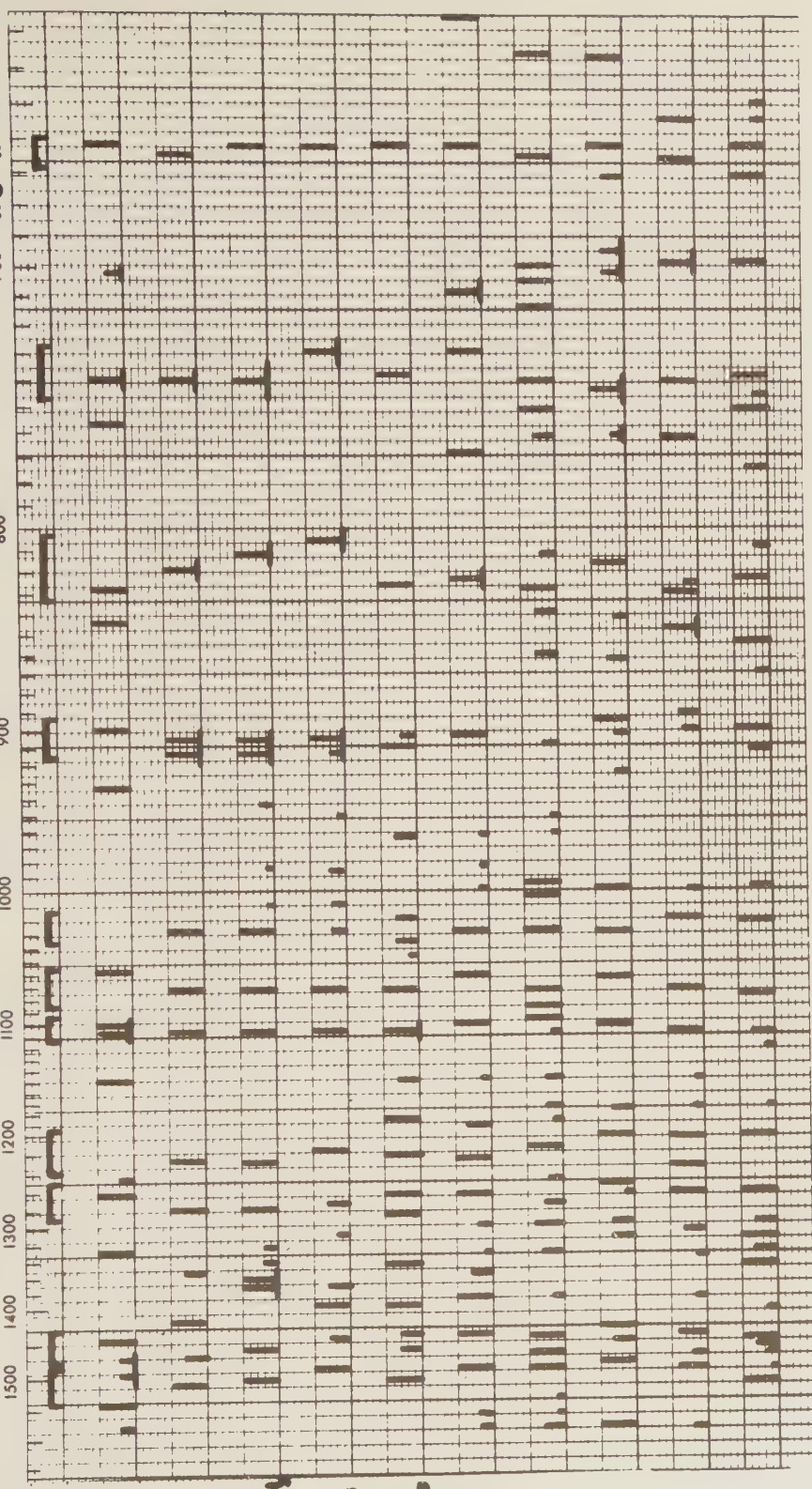


Fig.1 : Spectre I.R. du N-benzyl imidazole.



TABLEAU I : caractéristiques I.R. des composés :

NOMBRE D'ONDES CM⁻¹ 1500 1400 1300 1200 1100 1000 900 800 700 650 625



R

-H

-CH₃

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

CH₃

-CH-CH₃-CH₃

-CH₂-O-CH₃

-CH₂-O

-CH-O

-C-O

≡C-O

≡C-S

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

LONGUEUR D'ONDE EN MICRONS

|| bande forte à faible

⊥ bande large

dans tous les spectres des composés imidazoliques, nous avons noté la présence d'une bande dans le domaine $1060 - 1000 \text{ cm}^{-1}$. KATRITZKY (1 a) attribue la bande de l'imidazole située à 1058 cm^{-1} à une vibration "de respiration" du cycle. Nous pensons pouvoir attribuer à cette vibration l'absorption localisée à $1030 \pm 30 \text{ cm}^{-1}$.

Les vibrations $\delta_{\text{C-H}}$ imidazoliques ne semblent donc être responsables que de certaines bandes parmi celles situées vers $1215 \pm 25 \text{ cm}^{-1}$, $1100 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$, $1070 \pm 15 \text{ cm}^{-1}$.

c) Entre 1000 et 650 cm^{-1} doivent se situer les vibrations de déformation hors du plan $\gamma_{\text{C-H}}$ imidazoliques. Le tableau I révèle l'existence de 4 bandes communes pour les dérivés 1 de l'imidazole.

Par analogie avec ce que l'on observe en série benzénique, on devrait pouvoir déterminer une bande caractéristique de 2 hydrogènes adjacents sur le cycle et une bande caractéristique d'un seul hydrogène.

La bande localisée entre 920 et 890 cm^{-1} (Tableau I) paraît être liée à la présence de 2 hydrogènes adjacents : on la retrouve, en effet, peu déplacée, dans les spectres des dérivés 1,2 de l'imidazole (Tableaux II et III). Elle existe également dans ceux du iodo-2 et du nitro-2 imidazole.

L'absorption située entre 835 et 805 cm^{-1} (Tableau I), que l'on ne retrouve pas de façon générale dans les spectres des dérivés 1,2, (Tableaux II et III), semble être attribuable à une vibration $\gamma_{\text{C-H}}$ imidazolique due à un seul hydrogène.

Mais ces attributions sont incertaines. D'une part, en séries benzénique (19) et pyridinique (1 b), la bande caractéristique de 2 hydrogènes adjacents est située dans un domaine de fréquence inférieur à celui où se localise la bande caractéristique d'un hydrogène unique. D'autre part, l'absorption voisine de 900 cm^{-1} se retrouve également dans des spectres de dérivés imidazoliques ne comportant pas 2 hydrogènes adjacents sur le

cycle ; celle voisine de 820 cm^{-1} se retrouve dans des spectres de dérivés ne comportant pas un hydrogène unique.

Enfin, on peut tout aussi raisonnablement attribuer la présence de la bande située à 820 cm^{-1} à une vibration de déformation plane du cycle imidazolique : en effet KATRITZKY (1 a), après une étude portant sur divers hétérocycles, croit pouvoir, dans le spectre de l'imidazole, localiser à 841 cm^{-1} l'absorption due à ce type de vibration. Dans le thiazole il admet que cette vibration se situe à 800 cm^{-1} et il la localise entre 800 et 700 cm^{-1} pour les thiazoles substitués. Par analogie, on peut donc supposer que, pour les imidazoles disubstitués 1,2, la vibration de déformation plane du cycle est abaissée et correspond, vraisemblablement, à la bande située entre 705 et 690 cm^{-1} , bande que l'on retrouve dans les spectres de tous ces dérivés (Tableaux II et III).

Les absorptions voisines de 740 cm^{-1} et 665 cm^{-1} (Tableau I) sont notablement déplacées dans les spectres du N-acétyl et du N-sulfobenzène imidazole. Elles ne semblent donc caractéristiques que des dérivés de l'imidazole substitués en position -1 par un radical dérivant d'un carbure d'hydrogène aliphatique ou arylaliphatique.

En résumé, dans le domaine $1000 - 650\text{ cm}^{-1}$, seules les absorptions localisées vers 900 cm^{-1} et 820 cm^{-1} peuvent être considérées comme caractéristiques des dérivés imidazoliques N-substitués.

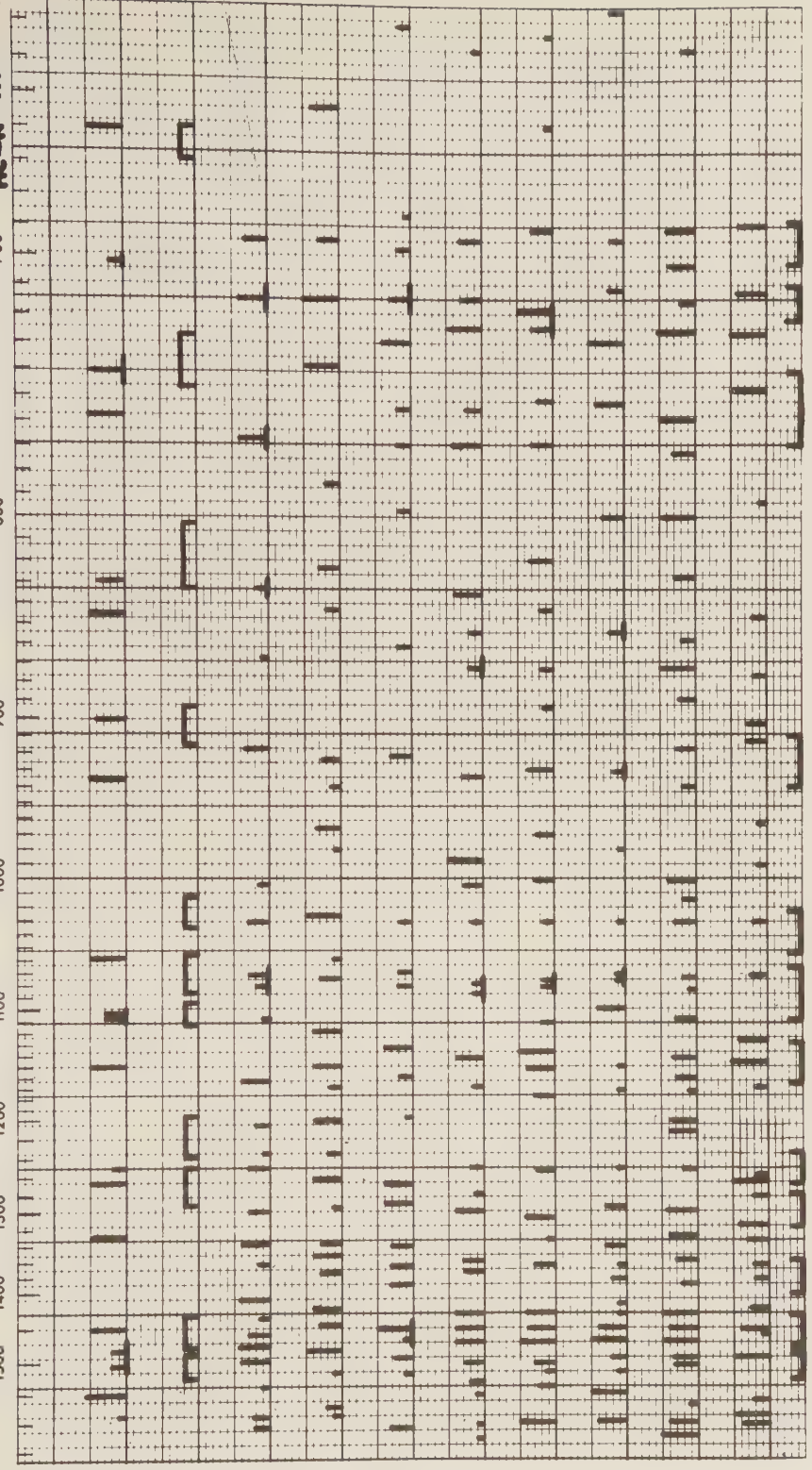
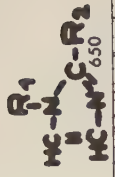
2/ Dérivés 1,2 de l'imidazole.

a) Entre 1530 et 1440 cm^{-1} , on observe les bandes dues aux vibrations $\vee_{\text{C}=\text{C}}$ et $\vee_{\text{C}=\text{N}}$ que nous avons signalées précédemment.

b) Entre 1400 et 1000 cm^{-1} , les spectres des N-benzyl imidazoles substitués en position 2 révèlent l'existence de 6 bandes communes (Tableau II) dont quatre seulement se retrouvent aussi dans les spectres des dérivés N-méthylés (Tableau III).

TABLEAU II : caractéristiques I.R. des composés :

NOMBRE D'ONDES CM⁻¹ 1500 1400 1300 1200 1100 1000 900 800 700 625



LONGUEUR D'ONDE EN MICRONS 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

||, bande forte à faible ⊥ bande large

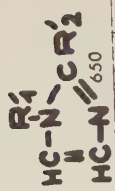
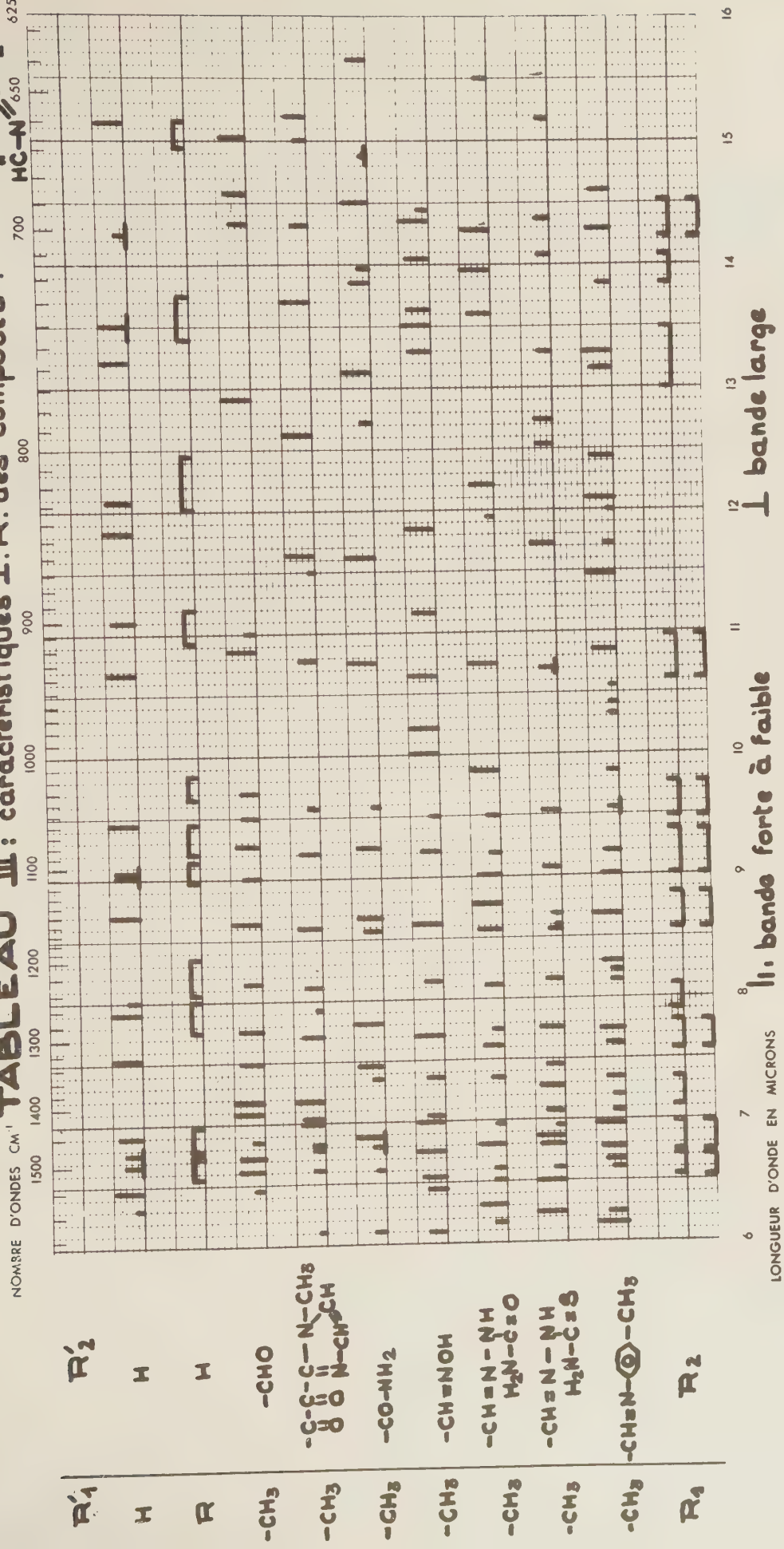


TABLEAU III: caractéristiques I.R. des composés :



Par conséquent les absorptions localisées vers 1390 cm^{-1} et 1250 cm^{-1} sont liées à la présence du radical benzyl.

Nous avons déjà attribué la bande située entre 1310 et 1290 cm^{-1} à une vibration C - N et la bande localisée vers 1020 cm^{-1} à une vibration "de respiration" du cycle imidazolique.

Donc les vibrations $\delta_{\text{C-H}}$ imidazoliques paraissent être responsables de l'une ou des deux absorptions situées à $1150 \pm 20\text{ cm}^{-1}$ et à $1080 \pm 20\text{ cm}^{-1}$.

c) Dans la région $1000 - 650\text{ cm}^{-1}$, le Tableau II montre que 4 bandes sont communes aux dérivés N-benzylés : deux de ces bandes ne se retrouvent pas dans les spectres des dérivés N-méthylés. Les absorptions situées entre 770 et 740 cm^{-1} et entre 720 et 700 cm^{-1} sont donc attribuables à des vibrations du radical benzyl. Elles correspondent bien aux bandes que l'on retrouve dans le spectre de tout composé comportant un noyau benzénique monosubstitué (19).

Quant aux deux bandes communes à tous les dérivés 1,2, nous avons vu que l'une, localisée à 910 cm^{-1} , était vraisemblablement caractéristique de 2 hydrogènes adjacents sur le noyau imidazolique, et que l'autre, voisine de 695 cm^{-1} , pouvait être attribuée à une vibration de déformation plane du cycle.



En conclusion il paraît facile, au simple examen du spectre infrarouge d'un dérivé de l'imidazole, de déterminer si le produit étudié est N-substitué : son spectre ne révélera pas la présence de bandes

✓ N - H liées°

Dans ce cas 1) si l'on observe la présence simultanée :

- d'une bande à $1215 \pm 25 \text{ cm}^{-1}$ et d'une autre à $820 \pm 15 \text{ cm}^{-1}$;
- d'un doublet centré à 1075 cm^{-1}

on peut raisonnablement affirmer que le produit étudié est uniquement N-substitué.

2) si le spectre montre la présence simultanée :

- d'une bande à $1150 \pm 20 \text{ cm}^{-1}$ et d'une autre à $695 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$;
- d'une bande unique intense à $1080 \pm 20 \text{ cm}^{-1}$;

il traduit très vraisemblablement une disubstitution 1,2.

Naturellement, le dérivé imidazolique étudié doit en outre présenter les absorptions communes à tous les dérivés 1 et 1,2, absorptions situées à : $1280 \pm 30 \text{ cm}^{-1}$, $1030 \pm 20 \text{ cm}^{-1}$ et $915 \pm 15 \text{ cm}^{-1}$.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) A.R. KATRITZKY, Physical Methods in Heterocyclic chemistry, Academic Press, New York and London, 1963, T. 2 ; a) p. 236 ; b) p. 274 ; c) p. 199.
- (2) W. OTTING, Chem. Ber., 1956, 89, 2887.
- (3) W. OTTING, Angew. chem., 1956, 68, 417.
- (4) H. ZIMMERMANN, Z. Elektrochem., 1959, 63, 601.
- (5) H. ZIMMERMANN, Z. Elektrochem., 1959, 63, 608.
- (6) H. ZIMMERMANN, Z. Elektrochem., 1961, 65, 821.

- (7) L.J. BELLAMY et P.E. ROGASCH, Proc. Roy. Soc., 1960, A 257, 98.
- (8) D. GARFINKEL et J.T. EDSALL, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 3807.
- (9) D.M.W. ANDERSON, J.L. DUNCAN et F.J.C. ROSSOTTI, J. chem. Soc., 1961, p. 2165.
- (10) D.M. WHITE et J. SONNENBERG, J. org. chem., 1964, 29, 1926.
- (11) P. BASSIGNANA, C. COGROSSI, M. GANDINO et P. MERLI, Spectrochim. Acta., 1965, 21, 605.
- (12) A. KREUTZBERGER, J. org. chem., 1962, 27, 886.
- (13) TOSHIO HAYASHI et HIROSHI MIDORIKAWA, Sci. papers. Inst. Phys. chem. Res. Tokio, 1964, 58, 1939 ; Chem. Abstr., 1965, 62, 10317 f.
- (14) C. COSAR, C. CRISAN, R. HORCLOIS, R.M. JACOB, J. ROBERT, S. TCHELITCHEFF et R. VAUPRÉ, Arzneim. Forsch., 1966, 16, 23.
- (15) W. OTTING, Chem. Ber., 1956, 89, 1940.
- (16) R.J. KOEGEL, J.P. GREENSTEIN, M. WINITZ, S.M. BIRNBAUM et R.A. Mc CALLUM, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 5708.
- (17) L. LARSSON, Acta. chem. scand., 1950, 4, 27.
- (18) R.A. TURNER, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 3472.
- (19) L.J. BELLAMY, The infrared spectra of complex-molecules, 2e Edition, Methuen and Co L.T.D., London, 1960.
- (20) R.G. JONES, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 383.
- (21) C.N.R. RAO, Chemical applications of infrared spectroscopy, Academic Press, New York and London, 1963, p. 317.
- (22) A. GRIMISON, J.H. RIDD et B.V. SMITH, J. chem. Soc., 1960, p. 1352.
- (23) E. LAVIRON, Bull. Soc. chim., 1963, p. 2840.

B - POLAROGRAPHIE

I - INTRODUCTION

De par sa structure, l'imidazole rappelle à la fois la pyridine et le pyrrole ; or le comportement polarographique des dérivés pyridiniques et pyrroliques est souvent fort différent.

Nous avons donc étudié les caractéristiques polarographiques du méthyl-1 et du benzyl-1 imidazole aldéhyde-2 dans le but de les comparer à celles de l'imidazole aldéhyde-4 (-5), des pyridine aldéhydes et du pyrrole aldéhyde-2 déjà étudiés par LAVIRON (1). Nous avons également effectué une étude polarographique des dérivés de caractérisation des aldéhydes de l'imidazole afin de vérifier si leurs comportements se rapprochaient soit de ceux des dérivés des pyridine aldéhydes, soit de ceux du pyrrole aldéhyde-2 étudiés par PERSON (2, 3). Enfin, les bases de SCHIFF et les amides que nous avons synthétisées ont fait l'objet d'une étude sommaire.

Les oximes se réduisant à 4 électrons, tant en série benzénique qu'en séries pyridinique et pyrrolique, nous avons pris comme référence la hauteur des vagues des imidazolaldoximes en admettant qu'elle correspondait aussi à une vague à 4 électrons. L'ensemble des résultats observés justifie du reste cette hypothèse.

II - TECHNIQUE EXPERIMENTALE

Tous les polarogrammes sont enregistrés sur un polarographe Radiometer du type PO 4 à enregistrement automatique. L'amortissement du galvanomètre est fixé à sa valeur minimale de façon à obtenir des courants maxima.

Les valeurs des potentiels sont données en volts par rapport à l'électrode au calomel - KCl saturée. Elles sont toujours négatives et seront portées en valeur absolue sur les graphiques et tableau que nous produirons.

La concentration en substance réductible est de 10^{-3} M/l. Les mesures ont été effectuées soit en milieu aqueux, soit en milieu hydroalcoolique à 10 % d'alcool. L'électrolyse porte sur 5 cm³ de solution diluée par 5 cm³ de tampon.

Pour les pH compris entre 2 et 12, nous avons utilisé les tampons BRITTON ROBINSON (acide borique, acide phosphorique, acide acétique, soude). L'électrolyte support est du chlorure de sodium à la concentration de 0,1 M/l. Pour les pH inférieurs à 2 et supérieurs à 12, on emploie respectivement des solutions d'acide fort et de soude.

La désoxygénation est assurée par barbotage d'un courant d'azote pendant 10 minutes.

Le capillaire utilisé présente les caractéristiques suivantes pour une hauteur de la colonne de mercure : $H = 58$ cm :

- masse de mercure écoulée par seconde : $m = 2,57$ mg/s ;
- temps de chute de la goutte de mercure en circuit ouvert : $t = 3,48$ s.

La cellule d'électrolyse est thermostatée à 25°.

III - POLAROGRAPHIE DES ALDEHYDES

Le pyrrole aldéhyde-2 (et son dérivé N-méthylé) et les aldéhydes pyridiniques possèdent des caractéristiques polarographiques très particulières : en milieu très acide l'aldéhyde pyrrolique se réduit à 6 F et les aldéhydes pyridiniques présentent un double phénomène d'hydratation de la fonction et de protonisation du cycle.

1/ Morphologie générale des vagues.

La variation du courant limite en fonction du pH et de la fonction d'acidité H_0 de Hammett est donnée, pour le méthyl-1 imidazole aldéhyde-2, par la courbe 1 du graphique 1.

On peut y distinguer trois zones :

- En milieu très acide, le courant décroît rapidement jusqu'à pH 0 pour atteindre une valeur minimum I_m .
- Puis le courant reste très faible jusque vers pH 3, il croît ensuite rapidement et atteint vers pH 8 un palier correspondant à une valeur maximum I_M du courant. Le rapport I_M/I_m est de l'ordre de 30.
- A partir de pH 13, le courant décroît.

A tous les pH, la réduction conduit à l'alcool avec consommation de 2 F par mole d'aldéhyde.

2/ Interprétation qualitative.

La morphologie des polarogrammes est tout à fait analogue à celle de l'imidazole aldéhyde-4 (-5) et à celle des aldéhydes pyridiniques. L'interprétation du comportement polarographique de ces divers composés a été donnée par LAVIRON (1). Elle doit raisonnablement s'appliquer au méthyl-1 formyl-2 imidazole.

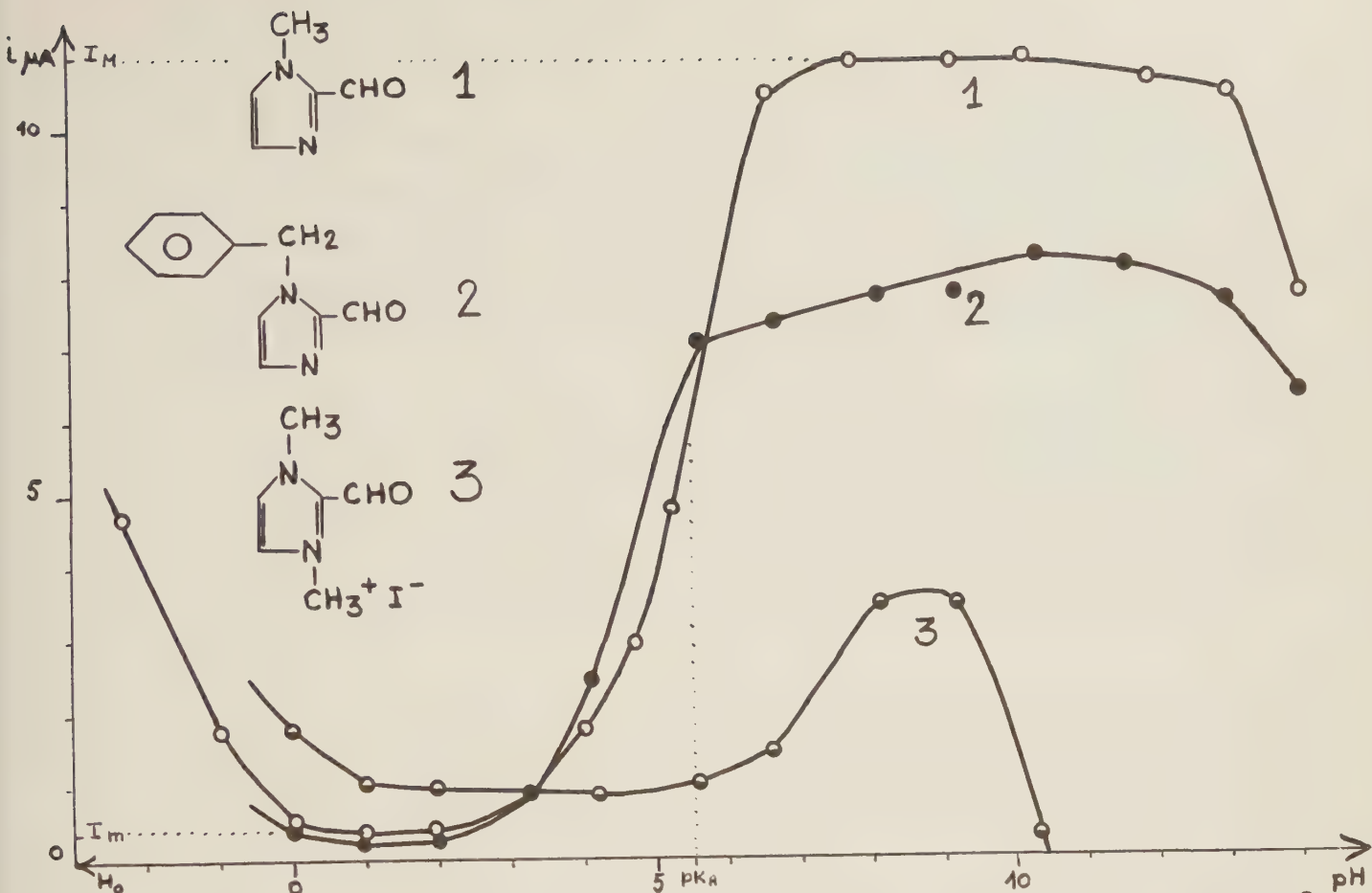


fig.1 : Variations de i en fonction du pH.

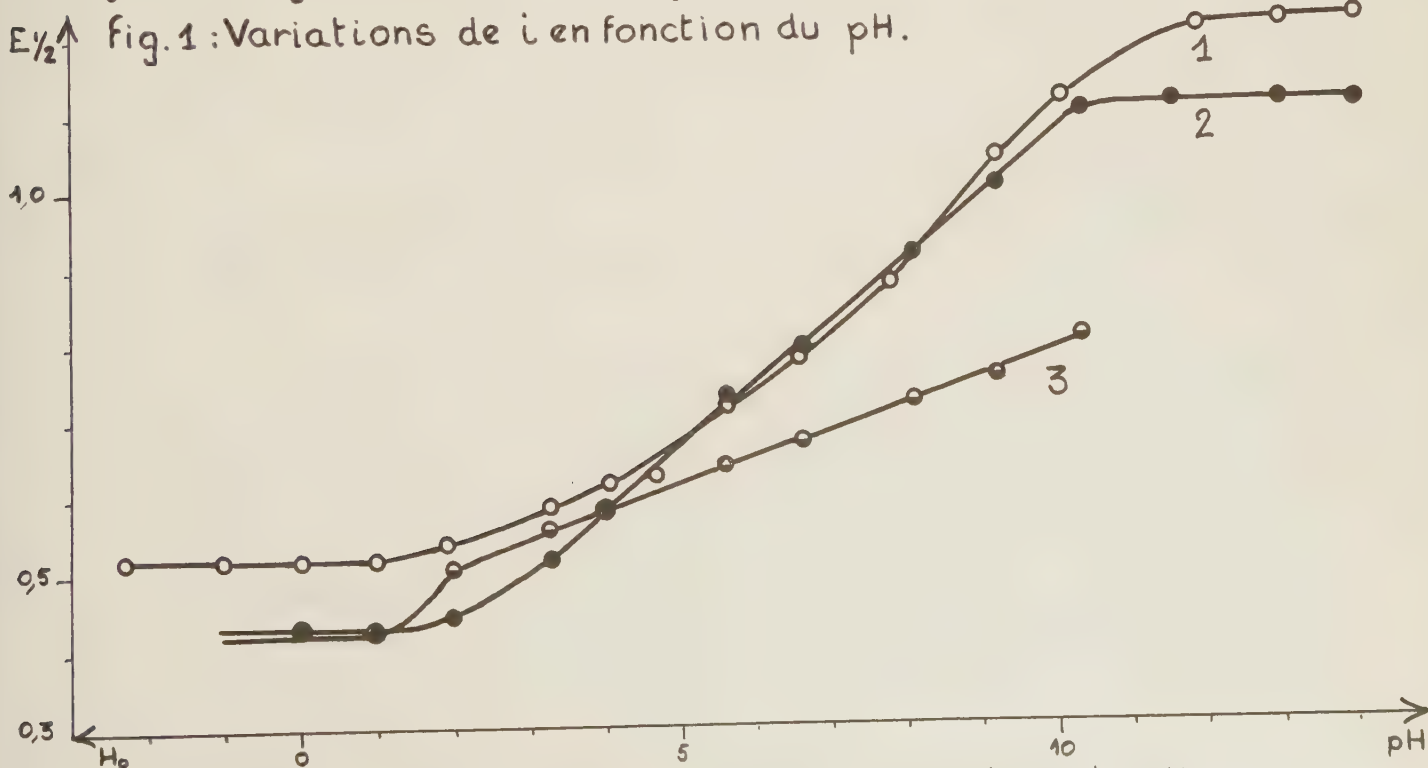


fig.1bis : Variations du $E_{1/2}$ en fonction du pH.

La faible valeur du courant limite en milieu acide (I_m) est liée à l'hydratation du groupement carbonyle, la fonction hydrate d'aldéhyde n'étant pas réductible. En milieu très acide le courant est en majorité d'ordre cinétique par suite d'une transformation de la forme hydratée en forme aldéhydique réductible. Cette transformation a lieu par catalyse acide.

Dans la zone des pH compris entre 2 et 8, la valeur du courant est liée à l'équilibre acido-basique entre la forme protonisée sur le cycle et la forme non protonisée. La forme non protonisée étant beaucoup moins hydratée que la forme protonisée, donc beaucoup plus réductible, la valeur du courant augmente par conséquent avec le pH pour atteindre un palier vers pH 8.

Sur ce palier, la hauteur de la vague est normale (moitié de la hauteur de la vague de l'oxime). On peut en conclure que la forme non protonisée n'est pas hydratée. Ceci explique également que, dans la zone des pH compris entre 8 et 11 environ, on n'observe pas d'augmentation de courant due à une catalyse basique de déshydratation. En revanche, cette catalyse basique est très apparente dans le cas de l'iodure de diméthyl-1,3 formyl-2 imidazolium qui reste très hydraté à tous les pH (courbe 3, fig. 1)

En milieu très alcalin, on observe enfin la décroissance habituelle de la vague à 2 F de l'aldéhyde. Pour le dérivé quaternisé, la diminution du courant est attribuable à l'ionisation de l'hydrate d'aldéhyde.

Le comportement polarographique de l'homologue N-benzylé (courbe 2, fig. 1) est tout à fait analogue. Cependant on observe, particulièrement en milieu alcalin, une valeur de I_M moins élevée, le rapport I_M/I_m restant voisin de 30. Cette différence pourrait être à priori attribuable à une différence d'hydratation en milieu alcalin. Mais on retrouve ce résultat dans les polarogrammes de tous les composés que nous avons étudiés. Cette diminution de I_M s'explique raisonnablement par l'influence du coefficient de diffusion qui est inversement proportionnel à $M^{1/3}$ (M : masse molaire du composé).

La figure 1 bis reproduit, pour les aldéhydes étudiés, la variation du potentiel de demi vague en fonction du pH : l'aspect des courbes est semblable à celui que l'on observe pour tous les aldéhydes aromatiques.

Les imidazole aldéhydes-2 se rapprochent plus des pyridine aldéhydes (I_M/I_m voisin de 10) que de l'imidazole aldéhyde-4 (-5) dont l'hydratation est moins importante (4). En effet, pour ce dernier, l'intensité du courant limite à pH 2 est seulement la moitié de celle que l'on observe en milieu neutre. Cette différence d'hydratation explique aussi la différence des pK apparents du méthyl-1 imidazole aldéhyde-2 et de l'imidazole aldéhyde-4 (-5).

Le pK du premier est d'environ 5,5 ; celui du second de 3,7 ; soit une différence de 1,8.

Or LAVIRON (1) a montré que le pK est lié au rapport I_M/I_m par la relation :

$$pK = pK_1 + \log I_M / I_m$$

K_1 étant la constante d'équilibre entre la forme protonisée sur le cycle et la forme non protonisée.

Si on admet que K_1 est voisin pour les aldéhydes imidazoliques envisagés, on doit avoir :

$$pK(2) - pK(4) = \log \frac{I_M(2)}{I_m(2)} - \log \frac{I_M(4)}{I_m(4)}$$

(Les indices (2) et (4) correspondent respectivement au méthyl-1 formyl-2 imidazole et au formyl-4 (-5) imidazole).

$$\text{soit, comme : } \frac{I_M(2)}{I_m(2)} = 30 \quad \text{et} \quad \frac{I_M(4)}{I_m(4)} = 2$$

$$pK(2) - pK(4) = 1,2$$

Ce résultat est en bon accord avec celui trouvé expérimentalement.

IV - POLAROGRAPHIE DES DERIVES DE CARACTERISATION DES ALDEHYDES.

1/ Oximes et phénylhydrazones.

Habituellement on groupe oximes et phénylhydrazones, car ces composés se réduisent en donnant une vague à 4 F quel que soit le pH et, dans les deux cas, le produit de réduction est la méthylamine correspondante (3). En série pyrrolique on observe en milieu neutre une vague en S, mais les aldoximes pyridiniques ne présentent pas cette anomalie.

a) Morphologie générale des vagues.

Les variations du courant limite et celles du potentiel de demi vague en fonction du pH sont données respectivement par les graphiques 2 et 2 bis.

Pour les oximes (courbes 1 et 2, fig. 2) et jusqu'à pH 7 - 8, l'intensité du courant est constante et correspond à une vague à 4 F. Dans le domaine des pH plus alcalins, l'intensité décroît très rapidement (courbes 1 A et 2 A), et il y a simultanément apparition d'une deuxième vague (courbes 1 B et 2 B), la hauteur totale des deux vagues restant constante. Quel que soit le pH, on n'observe pas de vague en S.

Dans le cas de la phénylhydrazone du benzyl-1 formyl-2 imidazole (courbe 3, fig. 2), l'intensité du courant reste constante de pH 2 à pH 9, puis décroît rapidement et s'annule vers pH 11. Mais la valeur du courant jusqu'à pH 9 semble correspondre à une réduction à 2 F.

b) Interprétation qualitative.

L'absence de vague en S montre que les imidazolaldoximes étudiées se comportent comme des oximes portées par un hétérocycle à caractère basique (2). Le mécanisme de réduction doit donc être identique à celui des pyridinesaldoximes et par conséquent le stade final de la réduction est sans doute le méthyl-1 (ou benzyl-1) aminométhyl-2 imidazole.

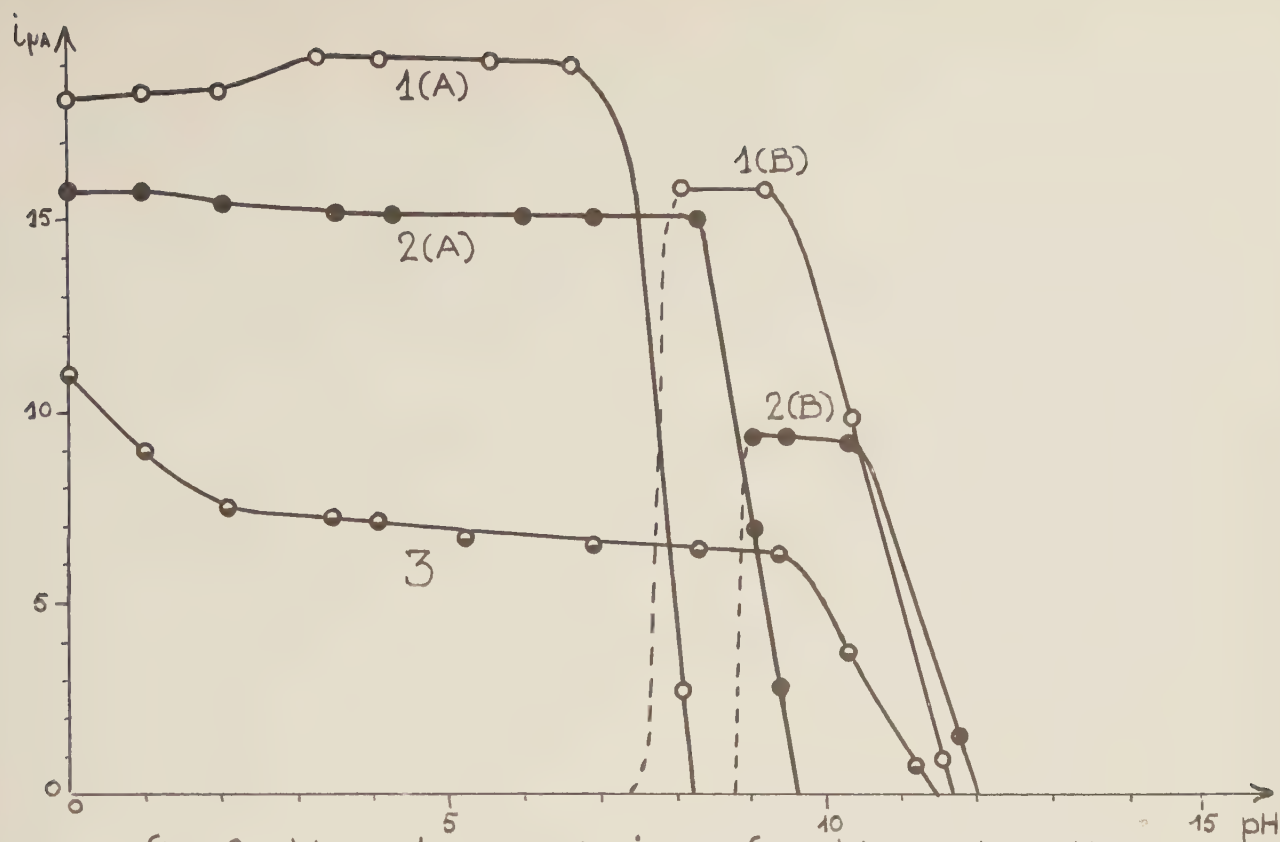


fig. 2 : Variations de i en fonction du pH.

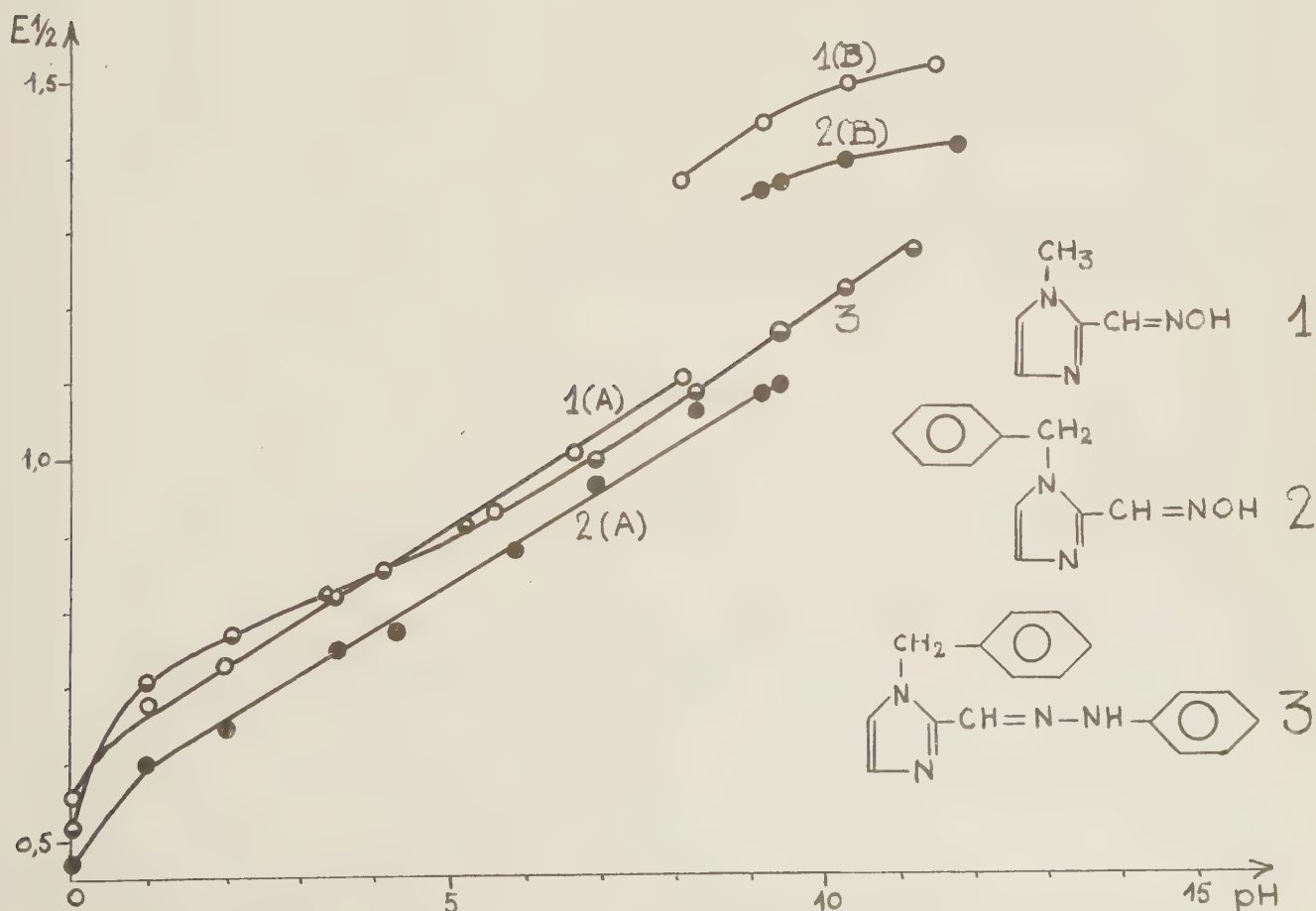


fig. 2 bis : Variations du $E_{1/2}$ en fonction du pH.

La deuxième vague (courbes 1 B et 2 B, fig. 2 et 2 bis) est attribuable à la réduction de la forme ionisée de l'oxime, le produit final restant le même.

En revanche, le mécanisme de réduction de la phénylhydrazone du benzyl-1 formyl-2 imidazole ne semble pas être analogue à celui des phénylhydrazones des séries pyridinique et pyrrolique, car il ne paraît faire intervenir que 2 électrons. Le stade final de la réduction pourrait donc être différent de celui que l'on observe généralement. Une étude coulométrique et une réduction sous potentiel contrôlé permettraient de préciser le mécanisme de la réduction.

2/ Semicarbazones et thiosemicarbazones.

Lorsque la fonction est portée par un hétérocycle neutre (pyrrole), on observe pour les pH inférieurs à 7 une réduction à 4 F qui opère sur la forme protonisée. En milieu neutre la vague présente une forme de S renversé. En milieu basique la réduction consomme 2 F et s'arrête au stade semicarbazide ou thiosemicarbazide.

En revanche, lorsque la fonction est portée par un hétérocycle basique (pyridine), la réduction correspond à 2 F à tous les pH et on n'observe pas de vague en S (2, 3)

a) Morphologie des vagues.

Les variations du courant limite et du potentiel de demi vague en fonction du pH sont données par les graphiques (3, 3 bis) et (4, 4 bis) respectivement pour les semicarbazones et les thiosemicarbazones.

A pH 0, dans le cas des semicarbazones, on observe une vague analogue à une vague en S. Le courant maximum, qui n'est pas très bien défini, correspond à une réduction un peu supérieure à 4 F. Le courant minimum correspond à 2 F. Par addition de gélatine, le maximum diminue, mais le minimum reste inchangé. On observe du reste le même phénomène pour la

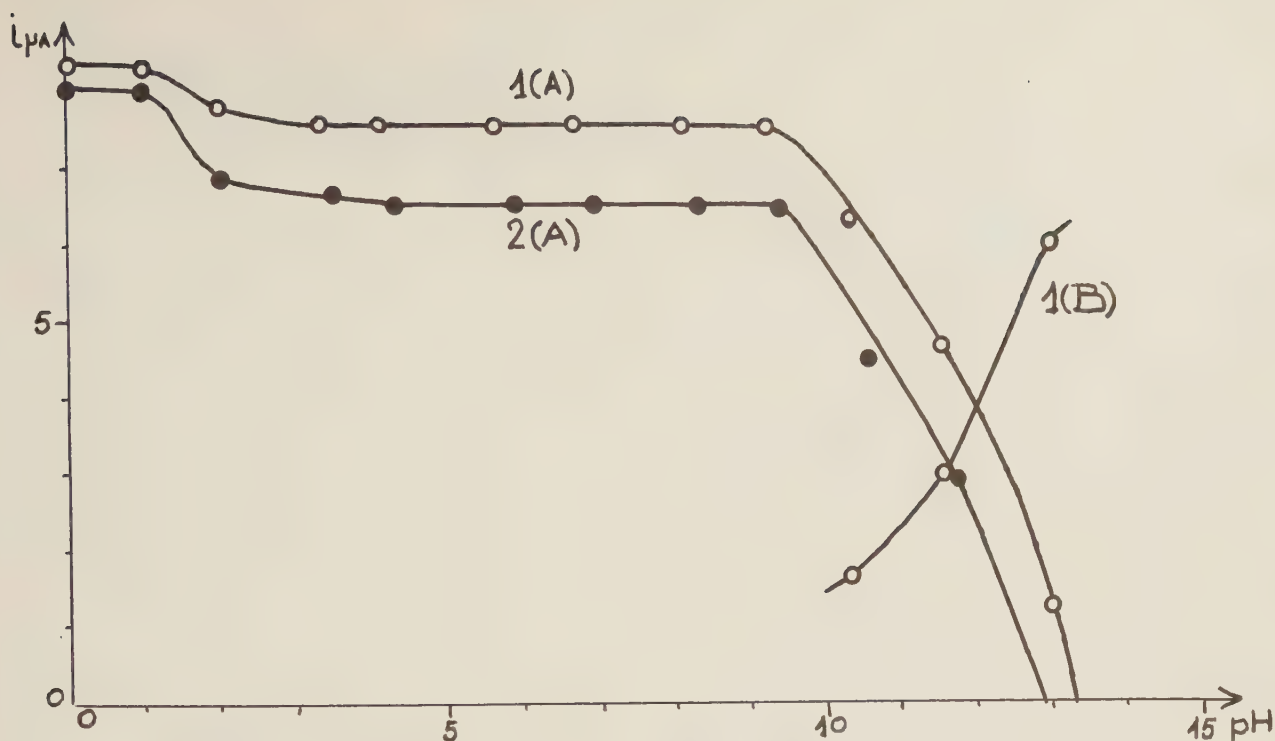


fig.3: Variations de i en fonction du pH.

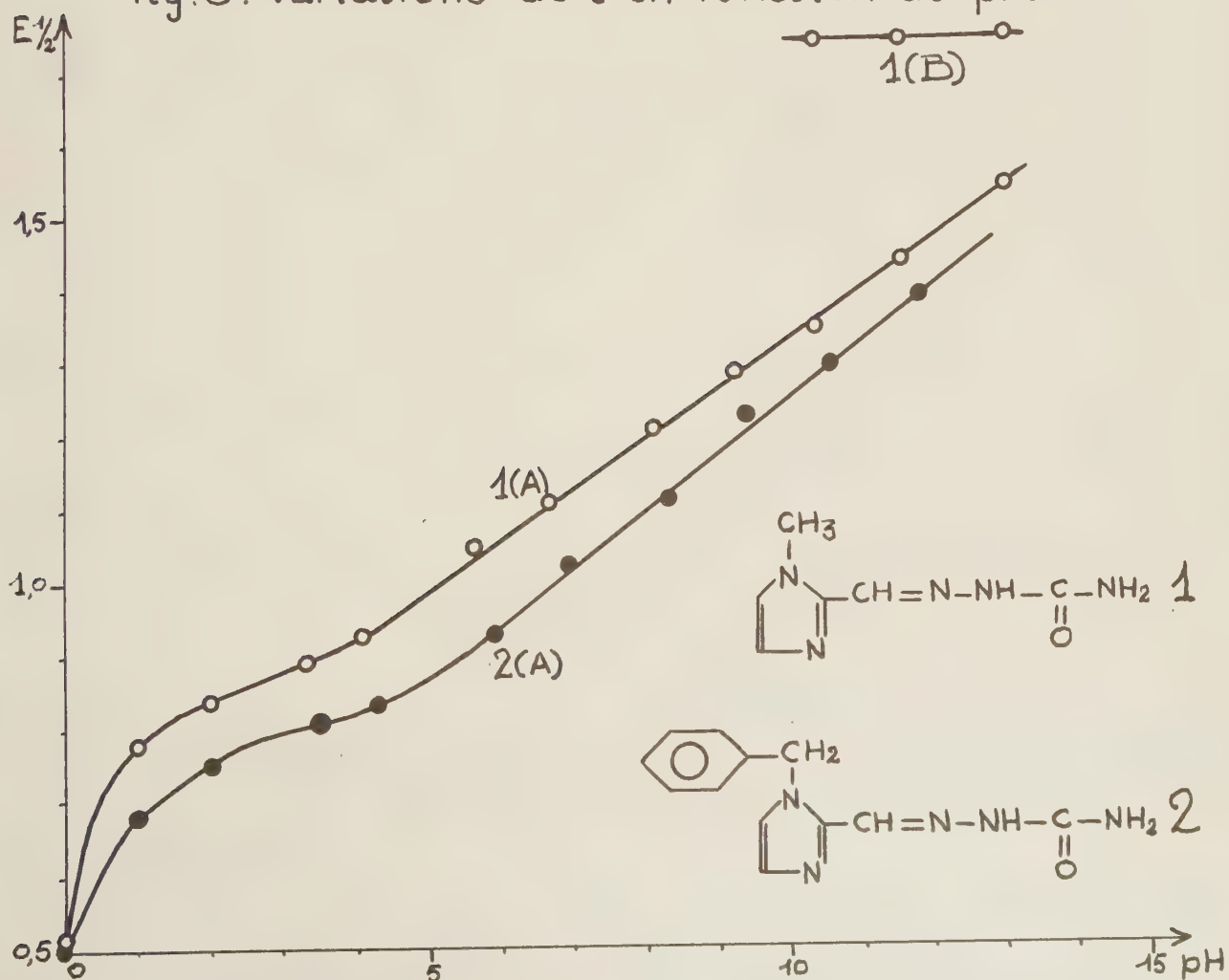


fig.3 bis : Variations du $E_{1/2}$ en fonction du pH.

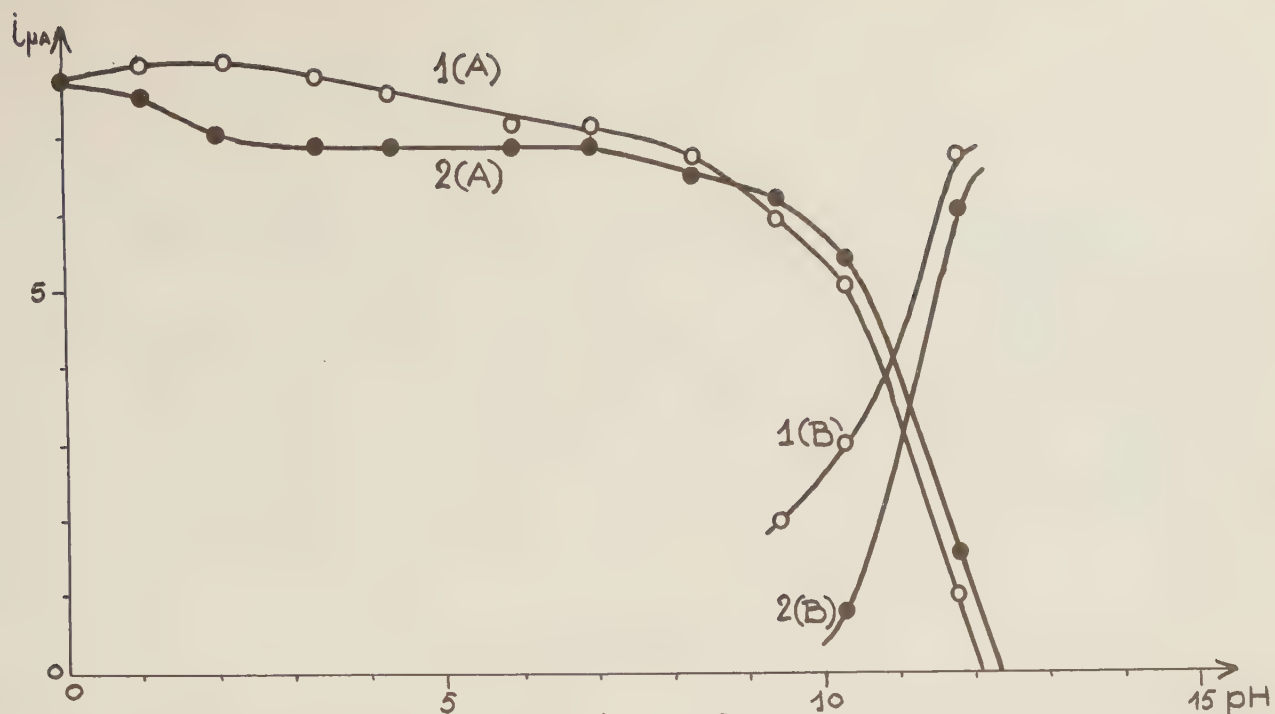


fig. 4 : Variations de i en fonction du pH.

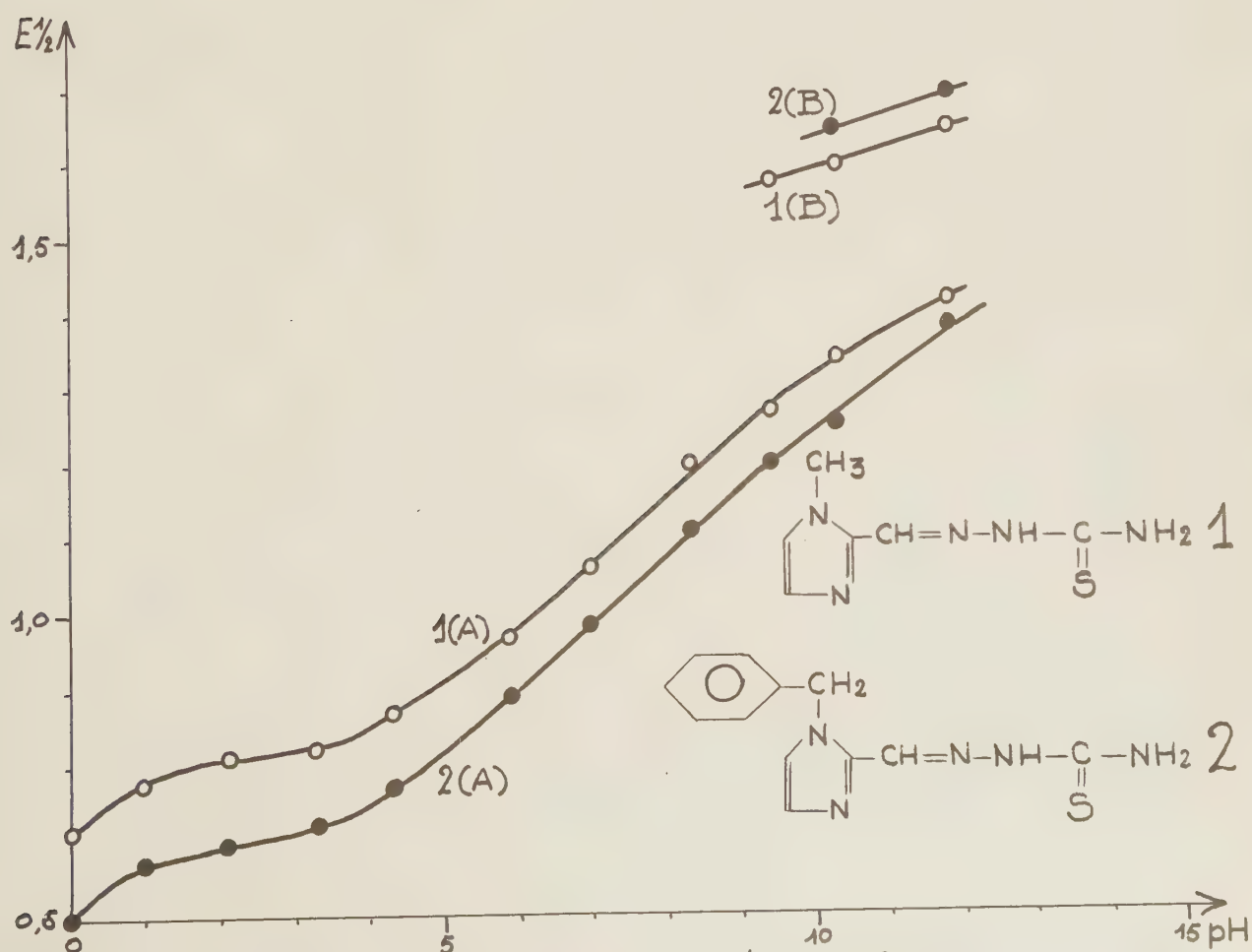


fig. 4 bis: Variations du $E_{1/2}$ en fonction du pH.

semicarbazone du pyridine aldéhyde-3 étudiée par GUILARD (5).

Pour les semicarbazones et les thiosemicarbazones, le courant reste sensiblement constant jusqu'à pH 9 environ (courbes 1 A et 2 A, fig. 3 et 4), et correspond à une vague à 2 F. L'intensité décroît ensuite rapidement aux pH plus alcalins avec apparition simultanée d'une seconde vague (courbes 1 B, fig. 3 et 4) qui se confond avec la décharge de l'électrolyte support vers pH 12 - 13.

b) Interprétation qualitative.

La morphologie des vagues des semicarbazones et thiosemicarbazones du méthyl-1 et du benzyl-1 formyl-2 imidazole est donc très voisine de celle des dérivés pyridiniques correspondants et le mécanisme de réduction est par conséquent identique. La réduction doit donc s'arrêter au stade semicarbazide ou thiosemicarbazide quel que soit le pH.

PERSON (2) avait expliqué la différence de comportement des dérivés d'hétérocycles neutres et des dérivés d'hétérocycles basiques par l'effet électronique du squelette hétérocyclique basique qui abaisse suffisamment le pK_a de l'équilibre de protonisation de la fonction pour qu'on observe, dès les pH acides, la réduction de la forme "basique".

Si l'on pouvait tracer des polarogrammes en milieu suffisamment acide, on observerait peut être la vague à 4 F liée à la recombinaison base - proton et conduisant au méthyl-1 et au benzyl-1 aminométhyl-2 imidazole et à l'urée ou la thiourée. On peut supposer que le sommet de la vague que nous avons signalée pour pH 0 correspond à cette réduction.

Pour les aldéhydes et leurs produits de caractérisation, on note que, quel que soit le pH, le dérivé N-benzylé se réduit plus facilement que le dérivé N-méthylé : ce résultat est vraisemblablement attribuable aux effets électroniques différents des deux radicaux.

En conclusion, le comportement polarographique des composés imidazoliques étudiés est très voisin de celui des dérivés pyridiniques correspondants : l'influence de l'azote pyridinique est donc, dans ce domaine, prépondérante.

V - POLAROGRAPHIE DES BASES DE SCHIFF

Aucune étude systématique des bases de SCHIFF dérivées des aldéhydes pyrroliques et pyridiniques ne semble avoir été entreprise jusqu'ici.

Les variations du courant limite et du potentiel de demi vague en fonction du pH sont données respectivement par les graphiques 5 et 5 bis.

Pour le dérivé N-méthylé (courbe 1 A), la morphologie est identique à celle observée pour l'aldéhyde correspondant. On peut donc admettre que cette base de SCHIFF s'hydrolyse très rapidement en solution aqueuse pour donner la paratoluidine et le méthyl-1 formyl-2 imidazole.

Pour l'analogue N-benzylé, outre la vague correspondant à la réduction de l'aldéhyde formé par hydrolyse (courbes 2 A), on observe, dès pH 5, et à des potentiels moins négatifs (courbe 2 B, fig. 5 bis), l'apparition d'une autre vague dont la hauteur demeure toujours faible (courbe 2 B, fig. 5).

VI - POLAROGRAPHIE DES CARBONAMIDES -2

Les carbonamides pyrroliques et N-méthyl pyrroliques ne sont pas réductibles à l'électrode à gouttes. En revanche les amides pyridiniques présentent une vague bien définie dans toute la gamme des pH.

Les potentiels de demi vague et les courants limites observés pour les amides imidazoliques sont reportés dans le tableau I.

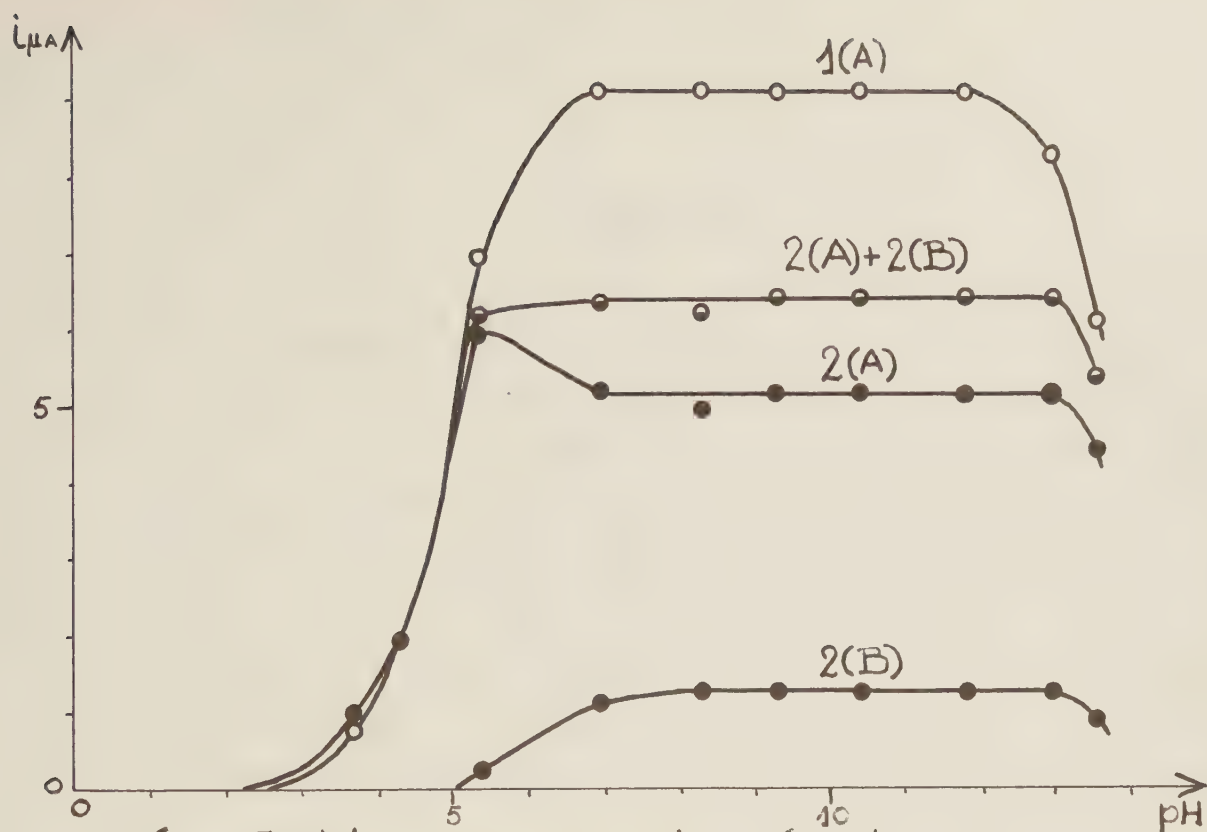


fig. 5 : Variations de i en fonction du pH.

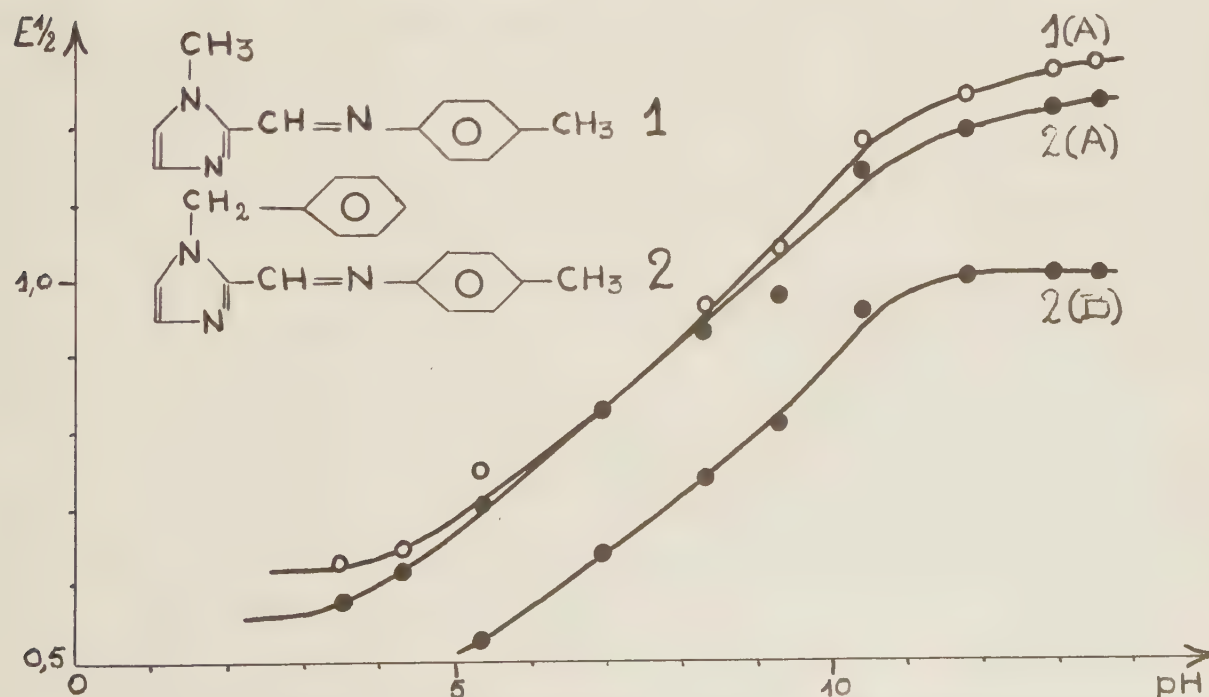


fig. 5 bis : Variations du $E_{1/2}$ en fonction du pH.

TABLEAU I

composés		pH										
		0	1	2	3,4	4,1	5	5,5	6,5	8	9	10,4
méthyl-1 imidazole	$E \frac{1}{2}$	0,96	1	1,04	1,2	1,28	1,41	1,5	1,55	1,59	1,6	1,6
carbonamide-2	$i_d (\mu A)$	15	18,5	20,2	20,2	20,2	20,2	20,2	19,6	6	1,5	1
benzyl-1 imidazole	$E \frac{1}{2}$	0,9	0,96	1	1,1	1,26	1,35	Polarogrammes				
carbonamide-2	$i_d (\mu A)$	10	12,5	14,2	14,4	14,6	14,8	mal définis				

De façon générale, les polarogrammes ne sont pas très bien définis, les vagues étant très proches de la décharge de l'électrolyte support. On constate cependant que l'intensité du courant croît jusqu'à pH 2 pour atteindre un palier sur lequel la valeur du courant correspond à une vague à 4 F. A partir de pH 6, la hauteur de la vague décroît rapidement.

Ce comportement des amides d'imidazoles N-substitués est donc assez voisin de celui des amides pyridiniques étudiées par LUND (6). Le mécanisme de la réduction doit donc être analogue : la réduction conduirait, suivant le pH et les conditions expérimentales, soit au méthyl-1 (ou benzyl-1) formyl-2 imidazole, soit à l'alcool correspondant. Cette hypothèse est en bon accord avec les résultats expérimentaux de IVERSEN (7) qui a pu préparer l'imidazole aldéhyde-2 par électrolyse, sous potentiel contrôlé, de l'imidazole carbonamide-2.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. LAVIRON, Bull. Soc. chim., 1961, p. 2325.
- (2) M. PERSON, Thèse, Dijon, 1964.
- (3) E. LAVIRON, M. PERSON et P. FOURNARI, C.R. Acad. Sci., 1962, 255, 2440.
- (4) E. LAVIRON, Bull. Soc. chim., 1963, p. 2840.
- (5) R. GUILARD, D.E.S., Dijon, 1963.
- (6) H. LUND, Acta. chem. Scand., 1963, 17, 2325.
- (7) P. IVERSEN, Communication personnelle.

-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N

Nous pensons pouvoir résumer les résultats essentiels de notre travail de la façon suivante :

1/ Les dérivés N-substitués de l'imidazole sont généralement accessibles par action d'un réactif halogéné sur l'imidazolate de potassium.

2/ Pour les halogénures d'alcoyle R X :

a) pour R donné, la réactivité croît dans l'ordre :



b) pour X constant, la réactivité décroît dans l'ordre :



3/ L'oxydation par MnO_2 du méthyl-1 et du benzyl-1 hydroxyméthyl-2 imidazole conduit aux aldéhydes correspondants.

4/ Par oxydation de l'hydroxyméthyl-2 imidazole on obtient l'acide imidazole carboxylique-2.

5/ Les caractéristiques I.R. des substituants sur le cycle imidazolique sont voisines de celles observées en série benzénique. L'influence de l'azote pyrrolique se révèle prépondérante dans le cas où le vibreur est le groupement NO_2 .

6/ L'examen du spectre infrarouge permet de déterminer si un dérivé imidazole est mono substitué en 1 ou disubstitué en 1,2.

7/ Les dérivés imidazoliques disubstitués 1,2 ont un comportement polaro-graphique analogue à celui de leurs isostères pyridiniques.

8/ Au cours de ce travail, nous avons obtenu par des voies nouvelles 18 composés déjà connus et préparé 36 produits nouveaux.

-:-:-:-:-:-:-

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : SYNTHESE de DERIVES N-SUBSTITUES de 1'IMIDAZOLE	
I - Introduction.....	4
II - Réactivité des halogénures aliphatiques et arylaliphatiques.....	5
III - Réactivité d'autres groupes porteurs d'un halogène.....	10
IV - Essais d'obtention du N-nitro imidazole.....	12
V - Partie expérimentale.....	14
CHAPITRE II : SYNTHESE de DERIVES 1,2 et de DERIVES 2 de 1'IMIDAZOLE	
I - Introduction.....	23
II - Synthèse de dérivés 1,2.....	24
III - Essais d'obtention du formyl-2 imidazole.....	26
IV - Partie expérimentale.....	27
CHAPITRE III : ETUDE PHYSICOCHEMIE	
A - SPECTROGRAPHIE INFRAROUGE	
I - Introduction.....	41
II - Technique expérimentale.....	42
III - Bandes spécifiques des groupes substituants..	43
IV - Dérivés 1 et 1,2 de 1'imidazole.....	50

B - POLAROGRAPHIE

I - Introduction.....	57
II - Technique expérimentale.....	58
III - Polarographie des aldéhydes.....	59
IV - Polarographie des dérivés de caractérisation des aldéhydes.....	62
V - Polarographie des bases de SCHIFF.....	65
VI - Polarographie des carbonamides -2.....	65
CONCLUSION.....	68

-:-:-:-:-

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté :

RELATIONS ENTRE STRUCTURE ET PHARMACODYNAMIE
DES ANESTHESIQUES LOCAUX

-:-:-:-:-

